

Über 5.6-Dihydro-1.4-oxazinone-(2)

**Die Kondensation von 1.2-Aminoalkoholen
mit α -Ketocarbonsäureestern
und die Umwandlungen der Kondensationsprodukte**

Johann Sonnenbichler

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÜBER 5,6-DIHYDRO-1,4-OXAZINONE-(2)

Die Kondensation von 1,2-Aminoalkoholen mit α -Ketocarbonsäureestern
und die Umwandlungen der Kondensationsprodukte

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München



vorgelegt

von

Johann Sonnenbichler

aus

München

1961



1. Referent: Professor Dr. A. Butenandt
2. Referent: Professor Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 5. 61

Die vorliegende Arbeit wurde im Max-Planck-Institut für Biochemie in München unter Leitung von Herrn Professor Dr. A. Butenandt in der Zeit von Oktober 1958 bis November 1960 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. Butenandt danke ich sehr herzlich für die wohlwollende Förderung und Unterstützung, die er mir für diese Arbeit zuteil werden liess.

Herrn Dozent Dr. E. Biekert möchte ich für viele Ratschläge danken und für seine Hilfe bei der Diskussion der IR-Spektren.

Herrn Professor Dr. H. Dannenberg danke ich für seine freundliche Hilfe bei der Diskussion der UV-Spektren.

Frl. I. Köhler und Frl. G. Schild bin ich für die Durchführung der zahlreichen IR- und UV-Messungen zu grossem Dank verpflichtet.

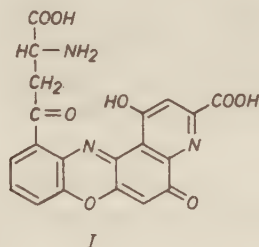
Übersicht

A. Einleitung	1
B. Kondensationen von 1,2-Amino-alkoholen mit α -Ketocarbonsäure- estern	5
I. 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2)	5
II. Bildung des 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy- oxazolidins	11
III. 2-Hydroxy-alkyl-amide der Phenyl-glyoxylsäure	14
C. Umwandlungen der Kondensationsprodukte	19
I. Allgemeines über 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2)	19
II. Solvolyse der 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2)	19
III. Hydrierung der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) ...	23
IV. Darstellung von Di-alkanol-aminen	28
1. Die Reduktion der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid	28
2. Die Reduktion des 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carb- äthoxy-oxazolidins mit Lithiumalanat	30
3. Die Reduktion der 2-Hydroxy-alkyl-amide der Phenyl- glyoxylsäure	31
4. IR-Spektren der Di-alkanol-amine	33
V. Darstellung von Morpholinen	35
VI. Oxydation der 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) zu 1,4-Oxazinonen-(2)	37
D. Die Kondensation von 1,2-Mercapto-aminen mit α -Keto- carbonsäure-estern	42
I. Theoretische Betrachtungen	42
II. Kondensationen von β -Mercapto-äthylamin mit α -Keto-carbonsäureestern	44
E. Zusammenfassung	48

F. Experimenteller Teil	51-74
I. Kondensationen der 1,2-Amino-alkohole mit	
Phenyl-glyoxylsäure-äthylester	52
II. Hydrierung der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) ...	57
III. Darstellung der Di-alkanol-amine	59
IV. Darstellung der Morpholine	64
V. Darstellung der 1,4-Oxazinone-(2)	66
VI. Darstellung der Thiazolidine	70
Neu dargestellte, analysierte Verbindungen	73
Lebenslauf	

A. Einleitung

Im Rahmen der Untersuchungen zur Struktur der Ommochrome, einer Klasse natürlicher Phenoxazonfarbstoffe, gelang A. BUTENANDT und Mitarbeitern¹⁻⁴ die Konstitutionsaufklärung und Synthese des Xanthommatins (I), eines aus dem Schlupfsekret des Schmetterlings "Vanessa urticae" isolierten Pigmentfarbstoffs.



Im Verlauf zahlreicher Modellversuche, die zur Chemie der Phenoxazone durchgeführt wurden, fand E. BIEKERT^{5,6}, dass bei der Umsetzung von o-Aminophenolen (II) mit α -Ketocarbonsäureestern (III) substituierte 1,4-Benzoxazinone-(2) (IV) entstehen.

¹ A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert und P. Kornmann, Liebigs Ann. Chem. **586**, 217 (1954).

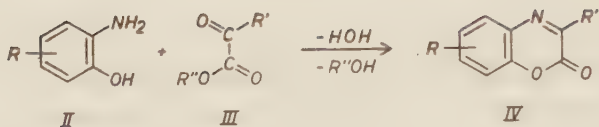
² A. Butenandt, U. Schiedt und E. Biekert, Liebigs Ann. Chem. **586**, 219 (1954).

³ A. Butenandt, U. Schiedt und E. Biekert, Liebigs Ann. Chem. **588**, 106 (1954).

⁴ A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert und R. I. T. Cromartie, Liebigs Ann. Chem. **590**, 78 (1954).

⁵ Vgl. E. Biekert, Angew. Chem. **69**, 103 (1957).

⁶ Vgl. E. Biekert, Angew. Chem. **69**, 208 (1957).



Die Verbindungsklasse der 1,4-Oxazinone-(2) war bis zu diesem Zeitpunkt praktisch nicht bearbeitet worden. Lediglich das 3-(p-Nitrobenzyl)-1,4-benzoxazinon-(2) wurde von W. WISLICENUS und F. SCHULTZ⁷ im Verlauf von Untersuchungen zur Reissert'schen Indolsynthese dargestellt.

E. BIEKERT konnte zeigen, dass der beobachteten Ringschlussreaktion allgemeine Bedeutung zukommt. Die eingesetzten o-Aminophenol-Komponenten können weitgehend variiert werden, wobei die meist kristallinen Kondensationsprodukte in hohen Ausbeuten entstehen.

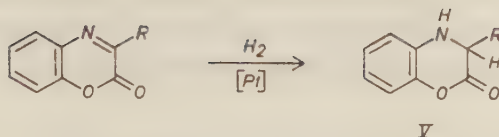
So bildet sich bei einstündigem Erwärmen eines äquimolaren Gemisches von o-Aminophenol mit Phenyl-glyoxylsäure-äthylester das kristalline 3-Phenyl-1,4-benzoxazinon-(2) in 91proz. Ausbeute.

Als Ketoester wurden unter anderem verwendet: Oxalessigester, Phenyl-glyoxylsäureester, Brenztraubensäureester; als Kondensationspartner verschiedenen substituierte o-Aminophenole und Naphtolamine.

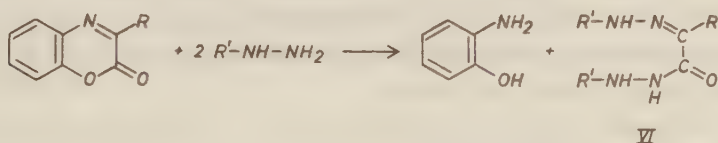
E. BIEKERT und D. HOFFMANN⁸ konnten weiter an zahlreichen Beispielen zeigen, dass man durch katalytische Hydrierung der 1,4-Benzoxazinone-(2) die entsprechenden Phenmorpholone-(2) (V) erhält.

⁷ W. Wislicenus und F. Schultz, Liebigs Ann. Chem. 436, 55 (1924).

⁸ D. Hoffmann, Dissertation, München 1957.

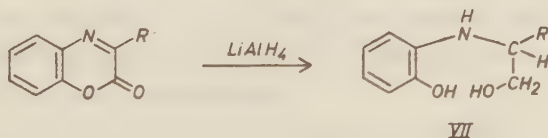


Da in den 1,4-Benzoxazinonen-(2) ein Lactonring vorliegt, besteht die Möglichkeit, mit Basen den Ring zu öffnen. Bei der Spaltung mit Hydrazin erhält man neben den o-Aminophenolen die Hydrazo-hydrazide der α -Ketocarbonsäuren(VI).



Weiterhin kann man die Benzoxazinonbildung zur Isolierung, Auftrennung und Charakterisierung von isomeren Aminophenolen verwenden, wobei nur die o-Aminophenole kondensieren und durch Spaltung mit Hydrazin wieder in Freiheit gesetzt werden können⁹.

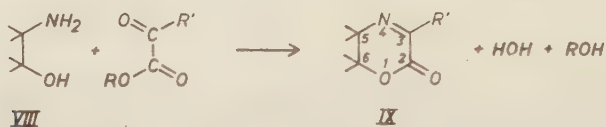
Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid überführt die 1,4-Benzoxazinone-(2) in nahezu quantitativen Ausbeuten in die entsprechenden N-(o-Hydroxyphenyl)-alkanolamine (VII).



Neben der präparativ sehr einfachen Methode zur Darstellung von 1,4-Benzoxazinonen-(2), wurden so Übergänge zu einer Reihe weiterer Verbindungen eröffnet, die auch in pharmakologischer Hinsicht von Interesse sind.

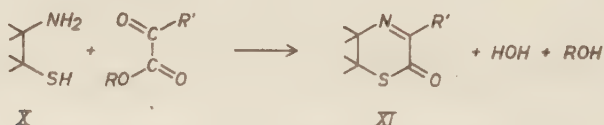
⁹ A. Butenandt, E. Biekert, M. Däuble und K. H. Köhrmann, Chem. Ber. 92, 2172 (1959).

Nicht einheitlich verliefen Kondensationen zwischen aliphatischen 1,2-Amino-alkoholen (VIII) (an Stelle der o-Aminophenole) und α -Ketocarbonsäure-estern; hierbei sollten 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) (IX) entstehen.



Ziel der vorliegenden Arbeit war, diese Kondensationen eingehend zu untersuchen (Teil A) und die Eigenschaften und weiteren Umwandlungen der entstehenden Produkte, insbesondere die katalytische Hydrierung, Reduktion mit Hydrid und die Oxydation zu studieren (Teil B).

Weiterhin versprochen analoge Kondensationen mit 1,2-Mercapto-aminen (X) einen Weg zu entsprechenden Thiazinon-derivaten (XI) zu eröffnen (Teil C):

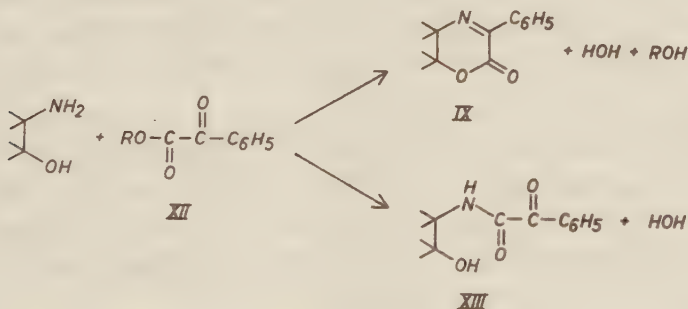


B. Kondensationen von 1,2-Amino-alkoholen
mit α -Keto-carbonsäure-estern

I. 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2)

Nach Befunden von E. BIEKERT und D. HOFFMANN entstehen bei Kondensationen von 1,2-Amino-alkoholen mit Phenyl-glyoxylsäure-äthylester (XII) die gewünschten 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) (IX) häufig nicht, oder nur in sehr geringen Ausbeuten.

In den Vordergrund tritt die Bildung von Amiden (XIII), eine Erscheinung, die als aminolytische Esterspaltung durch die stark basischen Aminoalkohole leicht verständlich ist.



In zahlreichen Versuchsansätzen konnte diese Beobachtung bestätigt werden. Dabei ergab sich auch, dass die Polarität des Lösungsmittels keinen merklichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf hat.

Durch Abpuffern der Aminoalkohole mit Eisessig auf pH-Werte zwischen 5 und 6, d.h. durch Herabsetzen der Basizität und Nucleophilität des Aminostickstoffs liess sich die unerwünschte Amidbildung weitgehend vermeiden, wodurch die Bildung der 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) begünstigt wird.

So konnte bei der Kondensation von äquimolaren Mengen 1-Amino-2-hydroxy-äthan (Colamin) mit Phenyl-glyoxylsäure-äthylester in äthanolischer Lösung das 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) nicht isoliert werden, während es

nach Abpuffern mit Eisessig auf pH = 6 in 27proz. Ausbeute entsteht. Unter Berücksichtigung folgender Überlegungen gelang dann eine weitere Erhöhung der Ausbeute auf 42 % d. Th.:

Bei den durchgeführten Synthesen zeigte sich, dass der zu Beginn der Kondensationen zum Abpuffern eingesetzte Eisessig bei der Aufarbeitung (Abdestillieren des Lösungsmittels) Anlass zu beträchtlicher Verharzung gab. Zur Vermeidung dieser intermolekularen Reaktionen schienen folgende Möglichkeiten geeignet:

- a) arbeiten in stärkerer Verdünnung,
- b) entfernen der Essigsäure noch während der Reaktion, d. h. bevor durch Abdestillieren des Lösungsmittels eine Konzentrierung eintritt.

Kondensiert man zum Beispiel in einer grösseren Menge eines hochsiedenden Lösungsmittels, so kann der Eisessig während der Umsetzung abdestilliert werden. Bei dieser Arbeitsweise können auch höhere Anfangskonzentrationen an Säure eingesetzt werden, wodurch sich die Amidbildung noch weiter zurückdrängen lässt.

Tatsächlich ergeben alle Kondensationen, die in viel Xylol mit Eisessig bei pH 4-5 durchgeführt werden, etwa doppelt so hohe Ausbeuten an Dihydro-oxazinonen als bei pH 6 ohne Xylol. Die Ausbeuten schwanken zwischen 40 und 70%, wobei die Verluste bei der Aufarbeitung bereits eingerechnet sind. Amide als Nebenprodukte treten meist nicht mehr auf.

Die besten Ausbeuten an 5,6-Dihydro-1,4-oxazinonen-(2) liessen sich bei Reaktionstemperaturen um 100° erzielen. Bei vermindertem Druck werden dabei im Verlauf von etwa 3 Stdn. Eisessig, Lösungsmittel, sowie entstehendes Wasser und Äthanol abdestilliert.

In der Tabelle 1 sind Aminoalkohole und Reaktionsprodukte ihrer Kondensation mit Phenyl-glyoxylsäure-äthylester (XII) in Xylol und Eisessig aufgeführt. Die in Klammern gesetzten Ausbeuteziffern beziehen sich auf die mit Eisessig ohne Xylol durchgeführten Reaktionen.

Tab. 1: Kondensationsprodukte

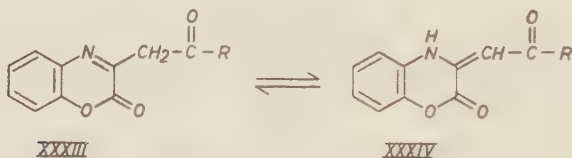
Nr.	2-Amino-alkohol	α -Ketoester	Dihydro-oxazinone	Amide
1	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \end{array}$ XIV 1-Amino-2-hydroxy-ethanol	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{RO}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XII	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XXI 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) Schmp.: 74° Ausbeute: 42% (27)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ XXVIII Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-äthylamid) Sdp. 0,02°: 170° Ausbeute: - (8)%
2	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$ XV 1-Amino-2-hydroxy-propan	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{RO}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XII	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XXII 6-Methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) Schmp.: 50° Ausbeute: 62% (32)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ XXIX Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-propylamid) Schmp.: 71° Ausbeute: - (20)%
3	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$ XVI 2-Amino-2-hydroxy-butan	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{RO}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XII	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XXIII 5,6-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) Schmp.: 64° Ausbeute: 67% (30)	kein Amid gefasst
4	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$ XVII 2-Amino-1-hydroxy-2-methyl-propan	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{RO}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XII	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XXIV 5,5-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) Schmp.: 55°/Sdp. 0,1°: 105° Ausbeute: 50% (25)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{N} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ XXX Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-äthylamid) Schmp.: 121° Ausbeute: 20 (21)%
5	$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \end{array}$ XVIII 2-Amino-1-hydroxy-butan	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{RO}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XII	$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XXV 5-Äthyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) Sdp. 1°: 142° Ausbeute: 49% (31)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{N} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ XXXI Phenyl-glyoxylsäure-(1-hydroxy-methyl-propylamid) Schmp.: 103° Ausbeute: - (20)%
6	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$ XIX 1-Amino-2-hydroxy-2-methyl-pentan	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{RO}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XII	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XXVI 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin Sdp. 0,01°: 126-132° Ausbeute: (95)%	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ XXXII Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-2-methyl-pentylamid) Sdp. 0,01°: 168° Ausbeute: 60% (ohne Eisessig)
7	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$ XX 2-Amino-1-hydroxy-1-phenyl-propan	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{RO}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XII	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}-\text{O}-\text{C}=\text{O} \end{array}$ XXVII 5-Methyl-3,6-diphenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) Schmp.: 81° Ausbeute: 67%	kein Amid gefasst

*) Durch einen Hyperkonjugationseffekt ist der nucleophile Charakter des Aminstickstoffs hier sehr stark ausgeprägt, womit die relativ hohe Amidausbeute auch im sauren Milieu erklärt werden kann.

**) Von E. Biekert und L. Enslein nach der hier beschriebenen Arbeitsvorschrift synthetisiert.



Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, wurden verschieden substituierte Amino-äthanoole mit primärer, sekundärer und tertiärer Hydroxylgruppe verwendet. Als Kondensationspartner wurde in allen Versuchen der Phenyl-glyoxylsäure-äthylester aus folgendem Grund gewählt; Bei den 1.4-Benz-oxazinonen-(2) mit einem zur Tautomerie befähigten Substituenten in 3-Stellung (XXXIII) ist durch IR-spektroskopische Messungen¹⁰ festgestellt worden, dass sie im Gleichgewicht mit den entsprechenden Phen-morpholonen-(2) (XXXIV) stehen.



Diese Tautomerie tritt dann auf, wenn eine zur C=N Bindung benachbarte C-H Bindung aktiviert ist; zum Beispiel durch C=O. Ganz analog sind die Verhältnisse bei den 5.6-Dihydro-1.4-oxazinonen-(2). Reine Oxazinonstrukturen liegen nur dann vor, wenn in 3-Stellung ein indifferenten Rest- wie Phenyl- steht.

Allerdings hat die Wahl des Phenyl-glyoxylsäure-esters eine verminderte Kristallisationsfreudigkeit der entstehenden Verbindungen zur Folge. Es ist auffallend, dass die 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) sehr viel schwerer kristallisieren, als beispielsweise die Kondensationsprodukte der 1.2-Aminoalkohole mit Oxalessigester¹⁰.

Die Isolierung und Reinigung der 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) ist nicht einfach. Besonders die Abtrennung von nicht umgesetztem Phenyl-glyoxylsäure-äthylester bereitet grosse Schwierigkeiten.

Chemische Methoden, zum Beispiel Umsetzungen mit Carbonylreagentien (Natriumbisulfit, Semicarbazid, Hydrazinderivate) erwiesen sich als ungeeignet. Entweder tritt keine Reaktion mit der Ketogruppe ein, oder die Dihydro-oxazinone werden gleichzeitig gespalten.

¹⁰ E. Biekert, Habilitationsschrift, München 1959.

Bei grösseren Reaktionsansätzen - etwa ab 0,2 Mol - kann die Reinigung durch mehrmalige fraktionierte Hochvakuumdestillation erfolgen.

Für geringere Substanzmengen hat sich die Säulenchromatographie an inaktiviertem Aluminiumoxyd ausgezeichnet bewährt. Die in zahlreichen Versuchen ermittelten und im experimentellen Teil angegebenen optimalen Bedingungen sind genau einzuhalten, da sonst unreine Produkte erhalten werden oder grosse Substanzverluste unvermeidbar sind.

Die Struktur der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) ist durch Analyse, IR-spektroskopische Messungen und durch die Darstellung zahlreicher Umwandlungsprodukte (vgl. Teil C) festgelegt.

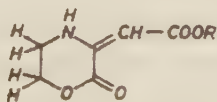
Die 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) der Tabelle I sind schwach gelbe Öle mit Siedepunkten zwischen 100° und 150°/0,1 Torr. Sie erstarren erst in sehr reinem Zustand und zeigen in ihren rein weiss kristallisierten Formen Schmelzpunkte zwischen 50° und 80°. Die Dihydro-oxazinone haben einen schwachen Geruch, ähnlich ranziger Butter und sind in Benzol und allen polaren organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

IR-Spektren:

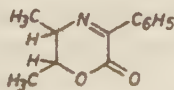
Wie schon oben erwähnt (Seite 8), müssen die 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) in der reinen Oxazinonform vorliegen, da die tautomere Morpholonstruktur nicht möglich ist. Dies gibt sich durch das Fehlen einer N-H Valenzschwingungsbande zu erkennen.

Zum Vergleich ist das Spektrum des 5,6-Dihydro-1,4-oxazinon-2-essigsäure-(3)-äthylesters (XXXV) wiedergegeben (Abb. 1), das eine N-H Valenzschwingung bei 3,03 μ zeigt.

Als Beispiel für die 3-Phenyl-dihydro-oxazinone ist das IR-Spektrum des 5,6-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinons-(2) (XXXVI) in Abb. 2 angeführt.



XXXV



XXXVI

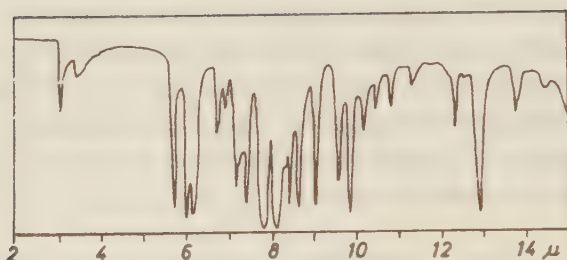


Abb. 1: IR-Spektrum des 5,6-Dihydro-1,4-oxazinon-2-essigsäure-(3)-äthylesters (XXXV), in KBr gemessen.

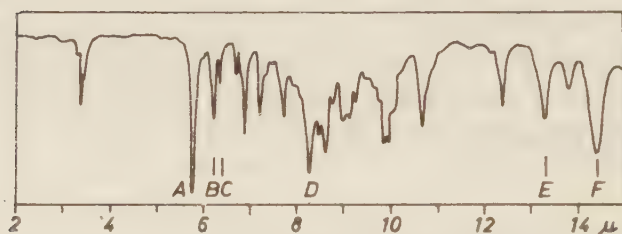


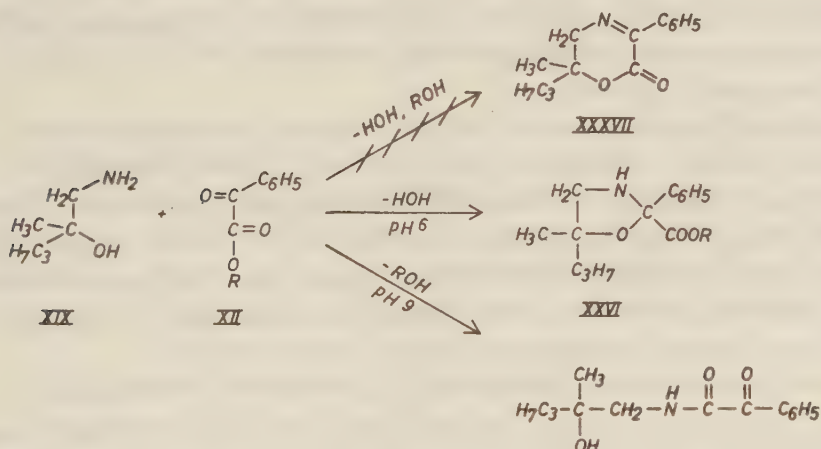
Abb. 2: IR-Spektrum des 5,6-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinons-(2) (XXXVI), als Film gemessen.

Die C=O Valenzschwingung der Lactongruppe tritt in allen Spektren als sehr starke und scharfe Bande bei 5.73–5.76 μ (A) auf. Sehr charakteristisch ist ausserdem ein Bandendublett, das aus einer mittelstarken Bande (B) zwischen 6.15 und 6.22 μ und einer schwachen, aber sehr scharfen Bande (C) zwischen 6.33 und 6.36 μ besteht. Die Bande B kann man der konjugierten C=N Bindung zuordnen, während Bande C vermutlich eine Aromatenschwingung darstellt. Eine weitere intensive Bande (D), die teilweise auch aufspaltet, liegt zwischen 8.25 und 8.65 μ . Da diese Bande auch bei den 1,4-Benz-oxazinonen-(2) auftritt, ist sie wahrscheinlich auf die C-O Bindung des Lactonrings zurückzuführen. Die γ -Schwingungen des monosubstituierten Phenylkerns werden um 13.0–13.5 μ und 14.2–14.5 μ sichtbar (Banden E und F).

Die Spektren sind in allen Fällen sehr charakteristisch, und die IR-Messungen haben die vorliegende Arbeit in Hinblick auf die richtige Aufarbeitung der Reaktionsansätze sehr erleichtert.

II. Bildung des 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidins

Beim Betrachten der Tabelle 1, Seite 7, fällt auf, dass bei der Umsetzung von 1-Amino-2-hydroxy-2-methyl-pentan (XIX) mit Phenyl-glyoxylsäure-äthylester (XII) statt des erwarteten Dihydro-oxazinons XXXVII das 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin (XXVI) entstanden ist.



Die Identifizierung des schwach gelben, nahezu geruchlosen Öls gelang auf Grund seines IR-Spektrums, das in Abb. 3 wiedergegeben ist.

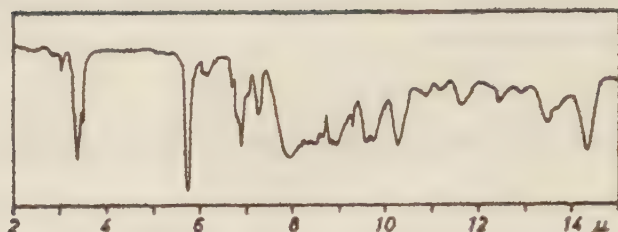


Abb. 3: IR-Spektrum des 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidins (XXVI), als Film gemessen.

Nach den auf Seite 10 besprochenen Gesetzmässigkeiten schliesst das IR-Spektrum die Struktur des erwarteten 6-Methyl-6-propyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinons-(2) (XXXVII) aus.

Die schwache scharfe Bande bei 2.99 μ deutet auf das Vorliegen einer N-H Gruppe. Die sehr intensive Bande bei 5.75 μ würde in ihrer Lage wohl den Lactonbanden der Dihydro-oxazoline entsprechen, doch fehlen die sehr charakteristischen Absorptionsbanden (B, C) bei 6.2 und 6.3 μ . Es war daher zu vermuten, dass es sich um die C=O Valenzschwingung einer Estergruppe handelt; eine Annahme, die durch das Auftreten einer intensiven, bei 7.94 μ liegenden Bande gestützt wird (C-O Valenzschwingung der Estergruppe).

Für das Oxazolidinsystem beschreiben D. E. BERGMANN und Mitarbeiter¹¹ drei Absorptionsbanden, die in den Bereichen 8.4-8.7 μ , 8.72-8.96 μ und 8.97-9.21 μ liegen und die sie der Gruppierung O-C-N zuordnen. Das Spektrum des beschriebenen Oxazolidins XXVI zeigt bei diesen Wellenlängen mehrere mittelstarke Absorptionsbanden.

In Übereinstimmung steht ferner der Befund von D. E. BERGMANN, dass die N-H Valenzschwingung der Oxazolidine sehr schwach ist. Er findet weiter für konjugierte Azomethine die C=N Valenzschwingung bei 6.1 μ ; in diesem Bereich fehlt in Abb. 3 eine entsprechende Bande, was gegen das Vorliegen von merklichen Mengen einer Schiff'schen Base im Gleichgewicht spricht (vgl. unten).

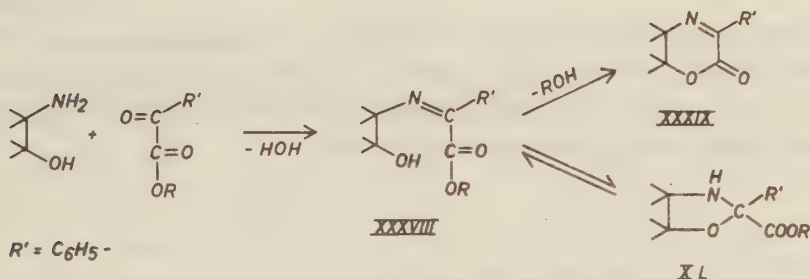
Die γ -Schwingungen der monosubstituierten Phenylkerne treten bei 13.5 und 14.35 μ auf.

Die Annahme einer Oxazolidinstruktur wurde durch die Analyse und ein Umwandlungsprodukt (siehe S. 30) bestätigt.

Die Bildung von Oxazolidinen aus 1.2-Amino-alkoholen und Ketonen ist eine allgemein bekannte Reaktion ^{11,12,13,14}.



Bei allen anderen, in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kondensationen mit α -Keto-estern, wurden aber neben den Dihydro-oxazinonen keine Oxazolidinderivate gefunden.



Beiden Reaktionen ist die Bildung einer Azomethinstruktur (XXXVIII) gemeinsam, der im Falle der Oxazolidine der Fünfringschluss unter Einlagerung der Hydroxylgruppe in die C=N Bindung folgt. Im Fall der Dihydro-oxazinone wird noch Alkohol abgespalten unter Ausbildung eines Lactons (XXXIX).

Diese Alkoholabspaltung erfolgt beim 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin (XXVI) auch nicht bei 170° im Vakuum - allerdings ohne Katalysator.

¹¹ E. D. Bergmann, E. Zimkin, S. Pinchas, E. Meeron, E. Fischer, Y. Hirshberg und E. Gil-Av, J. Amer. chem. Soc. 75, 358 (1953).

Recueil Trav. chim. Pays-Bas 71, 168, 192, 200, 213, 229, 237 (1951).

¹² L. Knorr und H. Mathes, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 3484 (1901).

¹³ A. C. Cope und E. M. Hancock, J. Amer. chem. Soc. 64, 1503 (1942).

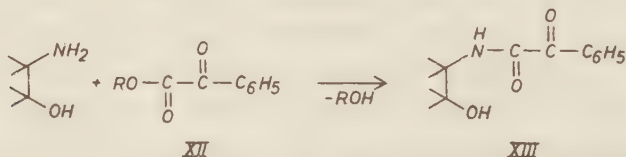
¹⁴ M. Meltsner, E. Waldman und C. B. Kremer, J. Amer. chem. Soc. 62, 3494 (1940).

Wie kann man den andersartigen Reaktionsverlauf erklären. Das gewünschte 6-Methyl-6-propyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXXVII) lässt sich im Modell spannungsfrei aufbauen. Daraus kann man schliessen, dass das Sechsringergerüst nicht sterisch gehindert ist.

Man darf aber annehmen, dass die sehr schwer veresterbare tertiäre Hydroxylgruppe des Amino-alkohols XIX unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen keine Lactonbindung eingehen kann. Es erfolgt somit zwischen dem Amino-alkohol und dem α -Keto-carbonsäureester nur eine Wasserabspaltung zur Schiff'schen Base XXXVIII, die mit dem Oxazolidin XL im tautomeren Gleichgewicht steht. Von D. E. BERGMANN u. a.^{11, 15, 16} sind solche Gleichgewichte eingehend untersucht worden.

III. 2-Hydroxy-alkyl-amide der Phenyl-glyoxylsäure

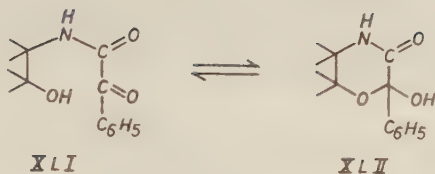
Wie eingangs beschrieben (Seite 5) entstehen bei der Kondensation von 1,2-Amino-alkoholen und Phenyl-glyoxylsäure-ester (XII) ohne Eisessig überwiegend die 2-Hydroxy-alkyl-amide der Phenyl-glyoxylsäure (XIII), kristalline, weisse Substanzen mit Schmelzpunkten um 100°.



Aus den IR- und UV-Spektren ergibt sich, dass die "offene" Amidform XLI im tautomeren Gleichgewicht mit der halbacetalischen Ringstruktur XLII steht:

¹⁵ E. Mc Casland und E. C. Horswill, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3923 (1951).

¹⁶ E. P. Goldberg und H. R. Nace, J. Amer. chem. Soc. **75**, 6260 (1953).



Das Gleichgewicht zwischen offener und cyclischer Amidform ist vom Substitutionsgrad und vom Lösungsmittel abhängig. Dies soll an den folgenden beiden Beispielen dargelegt werden;

a) Das Phenyl-glyoxylsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) (XXXI)

liegt im festen Zustand und in alkoholischer Lösung hauptsächlich in der "offenen" Form vor, wie bei Betrachtung seines in Kaliumbromid gemessenen IR-Spektrums (Abb. 4) und seines in Äthanol gemessenen UV-Spektrums (Abb. 5) deutlich wird.

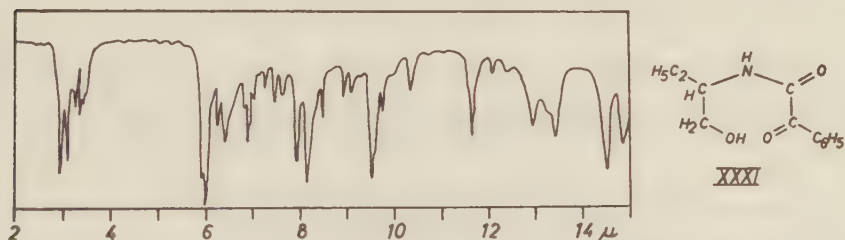


Abb. 4: IR-Spektrum des Phenyl-glyoxylsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) (XXXI) in Kaliumbromid gemessen.

Eine intensive Doppelbande bei 5.91-6.00 μ weist auf das Vorliegen von zwei C=O Funktionen hin; die Bande bei 5.91 μ ist wohl auf die zum Phenylkern konjugierte Carbonylgruppe, die Bande bei 6.00 μ auf die Amidgruppierung zurückzuführen (Amid-I-Bande). Die mittelstarke Amid-II-Bande liegt bei 6.41 μ . Bei 9.54 μ tritt die C-O Valenzschwingung des primären Alkohols stark in Erscheinung.

Im UV-Spektrum der Verbindung XXXI macht sich die zum Phenylkern in Konjugation stehende C=O Bindung in äthanolischer Lösung durch eine hohe Extinction ($\epsilon = 11380$) bei 257 m μ geltend.

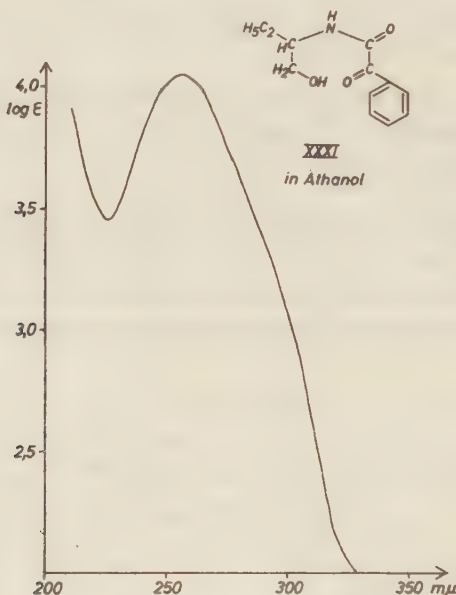


Abb. 5: UV-Spektrum des Phenyl-glyoxylsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) (XXXI), gemessen in äthanolischer Lösung.

b) Das Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-äthylamid) (XXX) bevorzugt im festen Zustand die halbacetalische Ringform, wie sein IR-Spektrum zeigt: Abb. 6.

Dieses unterscheidet sich beträchtlich von dem eben besprochenen Spektrum des Phenyl-glyoxylsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) (Abb. 4). Eine intensive

Bande bei 6.01 μ deutet auf das Vorliegen einer cyclischen Lactamgruppierung hin, da gleichzeitig die Amid-II-Bande fehlt. Nach Befunden von R. HUISGEN und U. SCHIEDT¹⁷ tritt die Amid-II-Bande bei cyclischen Amiden erst bei Ringen mit mehr als 9 Gliedern auf.

Zwischen 9.3 und 9.7 μ liegen scharfe und intensive Banden, die für die Halbacetal-Struktur charakteristisch sind¹⁸.

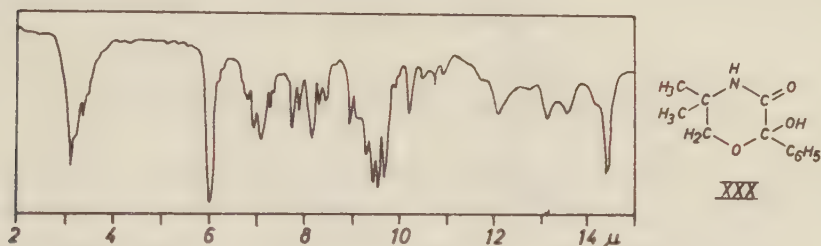


Abb. 6: IR-Spektrum des Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-1.1-dimethyl-äthylamid) (XXX), gemessen in Kaliumbromid.

In äthanolischer Lösung steht die Ringform des Amids XXX in beträchtlichem Mass im Gleichgewicht mit der offenen Struktur. Die Gleichgewichtseinstellung zeigt sich deutlich im UV-Spektrum (Abb. 7):

Aus Abb. 7 ist zu sehen, dass das Spektrum des Amids XXX gleich nach dem Lösen in Äthanol nur die Extinction des unkonjugierten Phenylkerns bei 258 $m\mu$ zeigt (Ringform). Mit der Zeit verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der offenen Form, was sich im Auftreten einer Bande von grösserer Extinction bei 257 $m\mu$ ausdrückt.

¹⁷ R. Huisgen und U. Schiedt, Angew. Chem. 66, 609 (1954).

¹⁸ L. J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, Methuen u. Co Ltd, London 1958, S. 116

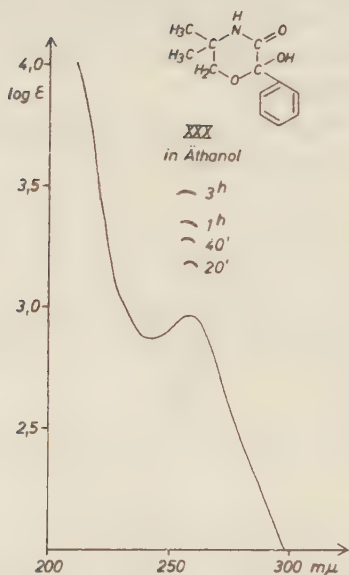
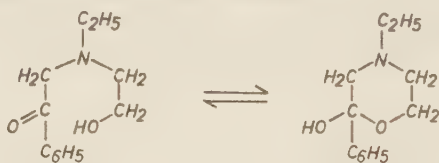


Abb. 7: UV-Spektrum des Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-äthylamid) (XXX), gemessen in äthanolischer Lösung in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Lösen.

Eine ähnliche Ring-Kettentautomerie haben R. LUTZ und R. JORDAN¹⁹ am α-(Äthyl-äthanolamin)-acetophenon festgestellt;



¹⁹ R. E. Lutz und R. H. Jordan,
J. Amer. chem. Soc. 71, 996 (1949).

C. Umwandlungen der Kondensationsprodukte

I. Allgemeines über 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2)

Die 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) enthalten eine Lactongruppierung und sind Schiff'sche Basen. Alle Umsetzungen können mit diesen beiden Strukturmerkmalen erklärt werden.

II. Solvolyse der 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2)

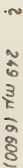
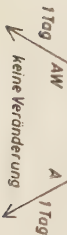
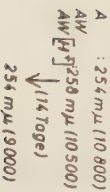
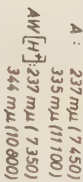
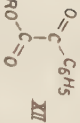
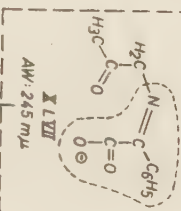
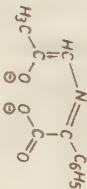
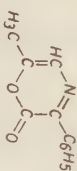
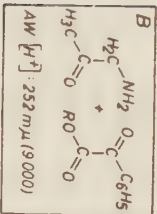
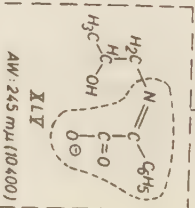
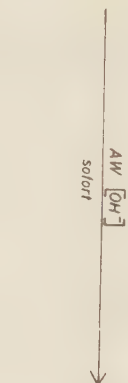
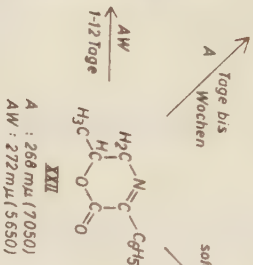
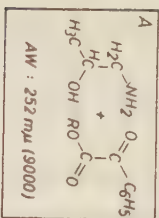
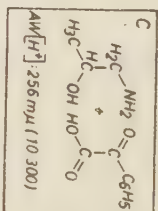
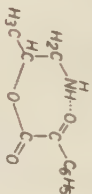
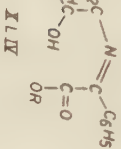
In den üblichen organischen Lösungsmitteln sind die 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) beständig. Eine Ausnahme bilden Alkohole und wässriger Alkohol, in denen schon bei Raumtemperatur Spaltprodukte entstehen, deren Strukturen zwar weitgehend hypothetisch sind, aber durch vergleichende UV-spektroskopische Messungen wahrscheinlich gemacht wurden. Diese Untersuchungen sollten nur dazu dienen, für spätere Umsetzungen die Stabilität der 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) in hydroxylhaltigen Medien zu kennen.

Für die Versuche wurde das 6-Methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXII) und zum Vergleich das später (S. 38) beschriebene 6-Methyl-3-phenyl-1,4-oxazinon-(2) (XLIII) verwendet.

Die Verbindungen wurden im solvolysierenden Medium gelöst und die Lage und Extinction der Absorptionsmaxima über längere Zeiträume verfolgt. Die Ergebnisse sind in Schema I zusammengefasst.

In Äthanol erfolgt bei Raumtemperatur im Verlauf von 14 Tagen eine Verschiebung des Absorptionsmaximums der Verbindung XXII von 268 μ , $\epsilon = 7000$ ^{†)} nach 262 μ (6200). Vermutlich wird der Lactonring unter Umesterung geöffnet (XXII $\longrightarrow$ XLIV), wobei aber der Endpunkt der Alkoholyse nach dieser Zeit noch nicht erreicht ist.

^{†)} Im folgenden werden die ϵ -Werte in Klammern gesetzt angegeben.



Schema 1: Solvolysereaktionen

Die Verschiebung ergibt sich aus dem Auftreten eines kürzerwelligen Absorptionsmaximums, das zum Solvolyseprodukt XLIV gehört (vermutlich bei 245 mu; vgl. unten) und dessen Überlagerung mit dem ursprünglichen Absorptionsmaximum bei 268 mu. Es treten zwei isosbestische Punkte bei 228 mu (5960) und 258 mu (2740) auf.

In wässrigem Alkohol entsteht bei Raumtemperatur im Verlauf von 12 Tagen eine Verbindung (im Gemisch A), die UV-spektroskopisch mit dem Phenyl-glyoxylsäure-äthylester gleich ist: $\lambda_{\max}$ 254 mu (9000).

Derselbe Chromophor bildet sich bei der sauren Hydrolyse des 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinons-(2) (XLIII) (im Gemisch B) und nach dem Ansäuern des alkalischen Hydrolysenprodukts XLV (Gemisch C).

Die Spaltung zu Phenyl-glyoxylsäure bzw. deren Äthylester durch Lactonöffnung und Hydrolyse der C=N Bindung verläuft im umgekehrten Sinn der Dihydro-oxazinon-bildung.

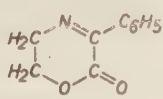
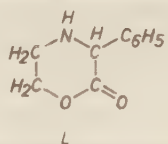
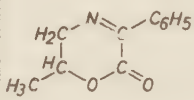
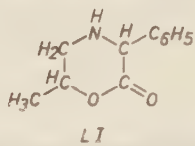
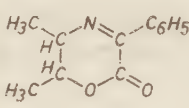
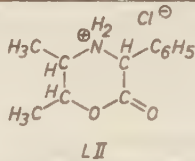
Sekundäre Veränderungen des Phenyl-glyoxylsäure-äthylesters (XII) zeigen sich in den Spektren der reinen Verbindung und der Spaltgemische A, B, C in ähnlicher Weise durch langsame Abnahme der Extinction und Verschiebung des Absorptionsmaximums nach kürzeren Wellenlängen:

$$\lambda_{\max}: 258 \text{ mu (10400)} \xrightarrow{14 \text{ Tage}} 254 \text{ mu (9000)}$$

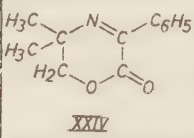
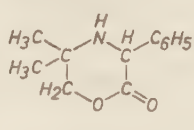
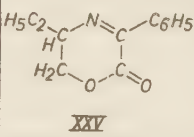
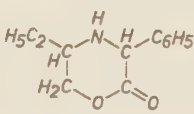
In saurem, wässrigem Alkohol erfolgt eine schnelle Reaktion. Das Spektrum des Umwandlungsprodukts ($\lambda_{\max}$ 261 mu, 8400) ist ähnlich dem des Phenyl-glyoxylsäure-äthylesters; es muss ein gleichartiger Chromophor vorliegen. Denkbar ist die Spaltung der C=N Bindung, wobei die dem Phenyl-glyoxylsäure-äthylester (XII) sehr ähnliche Struktur XLVI entsteht.

Bei der alkalischen Hydrolyse sollte die Verbindung XLV entstehen, entsprechend aus dem 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (XLIII) die Verbindung XLVII. Da beide Strukturen den selben Chromophor haben, waren gleiche UV-Spektren zu erwarten.

Tatsächlich zeigt die äthanolische Lösung von XXII wie die von XLIII nach Zugabe von sehr verdünnter Natronlauge ein Absorptionsmaximum bei 245 m μ . Bei XLV beträgt die Extinction dieser Bande 10400. Im Fall der Verbindung XLVII wird dieser Wert jedoch nicht erreicht. Der Anstieg erfolgt nur bis $\epsilon = 8000$, dann tritt - vermutlich infolge von Sekundärreaktionen - eine neue Verschiebung des Absorptionsmaximums nach 249 m μ ein.

Ausgangsmaterial	Hydrierungsprodukt
	 3-Phenyl-morpholin-(2) Schmp.: 86° Ausbeute: 100%
	 5-Methyl-3-phenyl-morpholin-(2) Schmp.: 87° Ausbeute: 92%
	 5,6-Dimethyl-3-phenyl-morpholin-(2)-hydrochlorid Schmp.: 196° Ausbeute: 98%

Tab. 2a: Dargestellte Morpholone-(2).

Ausgangsmaterial	Hydrierungsprodukt
 XXIV	 5,5-Dimethyl-3-phenyl-morpholin-(2)
 XXV	 5-Äthyl-3-phenyl-morpholin-(2)

Tab. 2b: Dargestellte Morpholone-(2).

Um eine Solvolyse der Dihydro-oxazinone auszuschliessen (vgl. S.19) wurden die Hydrierungen in wasserfreiem Dioxan ausgeführt. Palladium auf Kohle oder Platinoxid nach Adams dienen bei Raumtemperatur und Normaldruck als Katalysatoren.

Die 3-Phenyl-morpholone-(2) sind schwach basische Verbindungen, löslich in Benzol und allen polaren organischen Lösungsmitteln.

Die IR-Spektren der in Kaliumbromid gemessener²¹ Verbindungen zeigen scharfe N-H Valenzschwingungsbanden bei 3.03-3.07 μ und intensive Carbonylbanden zwischen 5.70 und 5.74 μ . Allen Spektren gemeinsam sind weiterhin die beiden γ -Schwingungen des monosubstituierten Phenylkerns bei 13.25-13.50 μ und 14.2-14.4 μ .

Als Beispiel ist in Abb. 8 das Spektrum des 6-Methyl-3-phenyl-morpholons-(2) (LI) gezeigt.

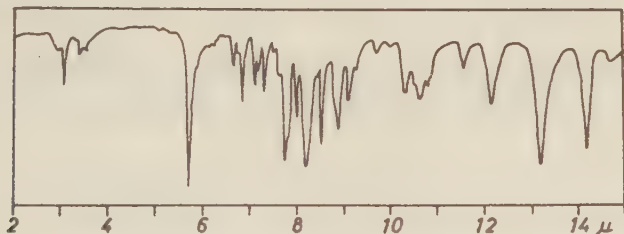


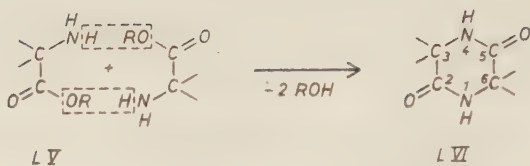
Abb. 8: IR-Spektrum des 6-Methyl-3-phenyl-morpholons-(2) (LI),
gemessen in Kaliumbromid.

Man kann die Morpholone-(2) als cyclische α -Aminosäureester auffassen. Wie schon lange bekannt ^{21, 22, 23}, ist bei α -Aminosäure-estern (LV) die Tendenz zur Dimerisierung vorhanden, wobei 2,5-Di-oxo-piperazine (LVI) entstehen:

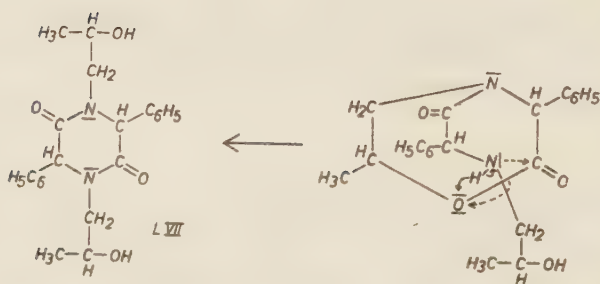
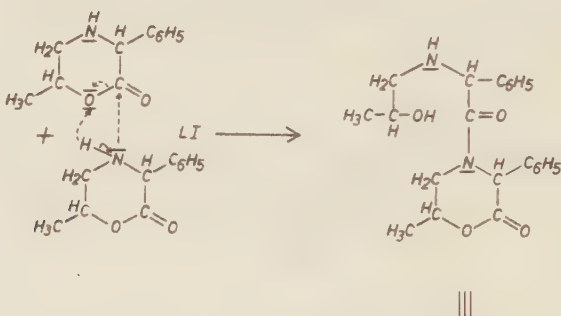
²¹ F. Bopp, Liebigs Ann. Chem. 69, 28 (1849).

²² Th. Curtius und H. Schulz, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 3041 (1890).

²³ Vgl. R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Volume VI,
J. Wiley Sons, Inc., New York 1957, S. 437.



Im Falle der Morpholone-(2) (IL) konnte eine analoge Reaktion beobachtet werden. So entsteht beim Umkristallisieren des 6-Methyl-3-phenyl-morpholons-(2) (LI) allmählich das 1,4-Bis-(2-hydroxy-propyl)-1-3,6-diphenyl-2,5-di-oxo-piperazin (LVII):



Die Struktur der Verbindung LVII lässt sich aus seinem IR-Spektrum (Abb. 9) ableiten.

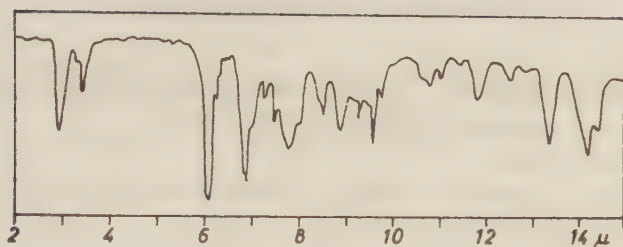


Abb. 9: IR-Spektrum des N, N'-Bis-(2-Hydroxy-propyl-1)-3,6-diphenyl-2,5-di-oxo-piperazin (LVII), gemessen in Kaliumbromid.

Die Lactonbande bei 5,73 μ (vgl. Abb. 8) ist verschwunden, dafür tritt eine starke, breite Amidbande bei 6,09 μ auf. Anstelle der scharfen N-H Valenzschwingung bei 3,04 μ erscheint eine Bande bei 2,92 μ , die für O-H Gruppen charakteristisch ist.

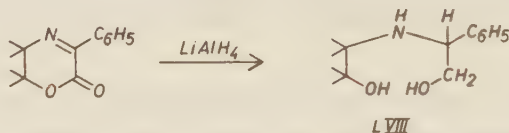
Analyse und Molekulargewichtsbestimmung bestätigen die Formel LVII für das schwerlösliche und hochschmelzende Umwandlungsprodukt des Morpholons LI.

Es ist bemerkenswert, dass diese Dimerisierungstendenz nicht bei allen Morpholonen-(2) vorhanden ist. So tritt auch bei längerem Erhitzen des 3-Phenylmorpholons-(2) (L) auf 80° keine Umwandlung ein.

IV. Darstellung von Di-alkanol-aminen

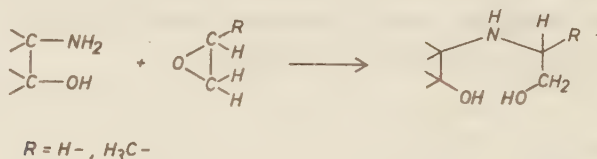
1. Die Reduktion der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

Die Reduktion der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther führt in sehr guten Ausbeuten zu Dialkanolaminen (LVIII):



Verbindungen des entstehenden Typs LVIII sind in der Literatur noch wenig beschrieben.

Amerikanische²⁴ und russische²⁵ Autoren haben als Zwischenprodukte für Morpholinsynthesen ähnliche Dialkanolamine durch Addition von 1,2-Aminoalkoholen an Äthylenoxyd und Propylenoxyd dargestellt:



Die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Dialkanolamine sind weisse, meist in feinen verfilzten Nadeln kristallisierende Substanzen mit Schmelzpunkten zwischen 60° und 120°. Sie sind in der Tabelle 3 aufgeführt.

²⁴ D. L. Cottle, A. E. Jeltsch, T. H. Stout und D. R. Walters, J. org. Chemistry 11, 286 (1946).

²⁵ A. Ya. Berlin und T. P. Sycheva, C. A. 44, 7853 (1950), C. A. 45, 7574 (1951). zit: J. allg. Chem. (russ.) 20, 640, 677 (1950).

Nr.	Ausgangsmaterial	Dialkanolamin
1	XXI	LXIX (2-Hydroxy-äthyl)-(1-hydroxy-methyl-benzyl)-amin Schmp.: 69° Ausbeute: 90%
2	XXII	LX (2-Hydroxy-propyl)-(1-hydroxy-methyl-benzyl)-amin Schmp.: 112° Ausbeute: 70%
3	XXIII	LXI (2-Hydroxy-1-methyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin Schmp.: 88° Ausbeute: 89%
4	XXIV	LXII (2-Hydroxy-1,1-dimethyl-äthyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin Schmp.: 67° Ausbeute: 99%
5	XXV	LXIII (1-Hydroxymethyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin Schmp.: 64° Ausbeute: 97%
6	XXVI	LXIV (2-Hydroxy-2-methyl-pentyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin Schmp.: 62° Ausbeute: 88%

Tab. 3: Dargestellte Dialkanolamine I.

Mit zunehmender Zahl hydrophober Substituenten sinkt die Wasserlöslichkeit und steigt die Ätherlöslichkeit. Die Verbindung LIX ist zum Beispiel in Äther unlöslich, dagegen sehr leicht löslich in Wasser; bei der Verbindung LXIV liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt.

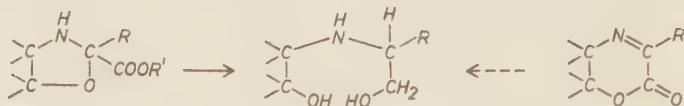
Die Besprechung der IR-Spektren erfolgt im Kapitel IV. 4., S. 33.

2. Die Reduktion des 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidins (XXVI) mit Lithiumaluminiumhydrid

Nach E. D. BERGMANN und Mitarbeitern²⁶ entstehen bei der Reduktion von Oxazolidinen mit Lithiumalanat substituierte N-Alkyl-äthanolamine (LXV):



Ist einer der Reste R in 2-Stellung eine Estergruppe, so müssen Di-alkanolamine entstehen, wie sie aus den entsprechenden Dihydro-oxazinonen dargestellt werden können:

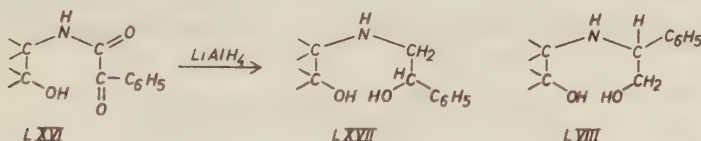


Das Reduktionsprodukt des 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidins LXIV ist deshalb mit in die Tabelle 3, Seite 29, aufgenommen.

²⁶ E. D. Bergmann, D. Lavie und S. Pinchas, J. Amer. chem. Soc. 73, 5662 (1951).

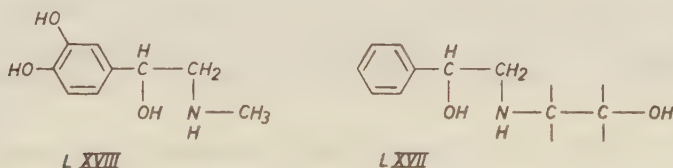
3. Die Reduktion der 2-Hydroxy-alkyl-amide der Phenylglyoxylsäure

Die Phenylglyoxylsäureamide der 1,2-Aminoalkohole (LXVI), Nebenprodukte bei den eingangs beschriebenen Dihydro-oxazinonsynthesen, lassen sich ebenfalls mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren.



Dabei entstehen Verbindungen (LXVII), die sich von den vorher beschriebenen - aus den Dihydro-oxazinonen darstellbaren - Dialkanolaminen LXVIII - nur in der Stellung des Phenylrestes unterscheiden.

Man hat in diesen substituierten Phenyl-äthanol-aminen dem Adrenalin (LXVIII) ähnliche Strukturen vorliegen.



Bekanntlich verlaufen Amidreduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid im allgemeinen schwer^{27, 28}.

Entsprechend waren lange Reaktionszeiten (bis 60 Stdn.) und überschüssiges Reduktionsmittel notwendig. Da die Phenyl-glyoxylsäureamide in Diäthyläther schwerlöslich sind, wurde auch in Tetrahydrofuran und Dioxan gearbeitet.

Die Reduktionen verlaufen mit 60-80proz. Ausbeute. Schwierigkeiten bereitet die Reinigung der Reaktionsprodukte, da die Verbindungen schlecht kristallisieren und geeignete Derivate nicht leicht dargestellt werden können.

²⁷ Org. Reactions, Volume VI, J. Wiley-Sons, Inc., New York 1951, W.G. Brown: Reductions by Lithium Aluminium Hydride.

²⁸ V.M. Micovic und Mihailo L.J. Mihailovic, J.org. Chemistry **18**, 1190 (1953).

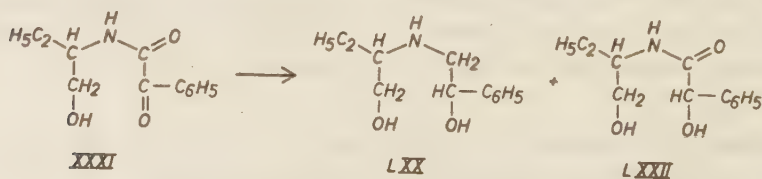
In der Tab. 4 sind die aus den Amiden XXX, XXXI, XXXII erhaltenen Aminoalkohole aufgeführt.

Ausgangsmaterial	Aminoalkohol
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \quad \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{XXX} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \quad \text{HO}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{L XIX} \end{array} $ (2-Hydroxy-1,1-dimethyl-äthyl) - (2-hydroxy-2-phenyl-äthyl) - amin Schmp.: 115° Ausbeute: 66%
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_2-\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \quad \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{XXXI} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_2-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \quad \text{HO}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{L XX} \end{array} $ (1-Hydroxymethyl-propyl) - (2-hydroxy-2-phenyl-äthyl) - amin Schmp.: 139° Ausbeute: 65%
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{OH} \quad \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_7\text{C}_3 \\ \text{XXXII} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{H}_2 \quad \text{Cl}^- \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{N}^+-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{OH} \quad \text{HO}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_7\text{C}_3 \\ \text{L XXI} \end{array} $ (2-Hydroxy-2-methyl-pentyl) - (2-hydroxy-2-phenyl-äthyl) - amin-hydrochlorid Schmp.: 169° Ausbeute: 80%

Tab. 4: Aus den 2-Hydroxy-alkyl-amiden dargestellt Dialkanolamine.

Das (2-Hydroxy-2-methyl-pentyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin(LXXI) wurde als Hydrochlorid analysiert.

Bei der Reduktion des Phenyl-glyoxylsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) (XXXI) konnte neben 66 % der Verbindung LXX noch zu 24 % das Mandelsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) (LXXII) isoliert werden.



Der Grund für das Auftreten des partiell reduzierten Amids LXXII liegt vermutlich in der relativ kurzen Reaktionszeit (30 Stdn). Ausserdem wurde diese Reduktion in Diäthyläther durchgeführt, in dem die Ausgangsverbindung schwerlöslich ist.

Das Mandelsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) wurde von D. HOFFMANN⁸ bereits dargestellt, konnte jedoch damals nicht rein erhalten werden und wurde deshalb als Dibenzoyl-derivat (Schmp. 179°) identifiziert.

4. IR-Spektren der Di-alkanol-amine

Die IR-Spektren der Dialkanol-amine wurden in Kaliumbromid gemessen. Abb. 10 zeigt das Spektrum des (2-Hydroxy-1-methyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amins (LXI), Abb. 11 das des (2-Hydroxy-1,1-dimethyl-äthyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXIX).

Der langsame Abfall der Banden zwischen 3.5 u und 4 u weist auf starke Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxyl- und Amino-Gruppen hin. Bei 9-10 u treten stark aufgespaltene, intensive Banden auf, die den C-O Valenzschwingungen primärer und sekundärer Alkohole zugeordnet werden können. Die γ -Schwingungen des monosubstituierten Phenylkerns liegen um 13.25 u und 14.30 u.

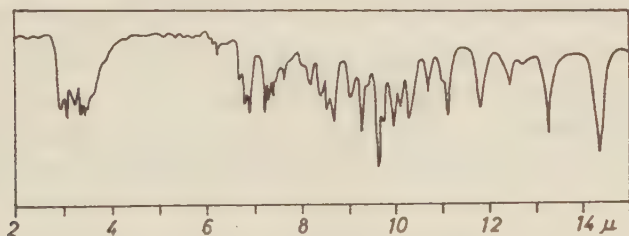


Abb. 10: IR-Spektrum des (2-Hydroxy-1-methyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amins (LXI), gemessen in Kaliumbromid.

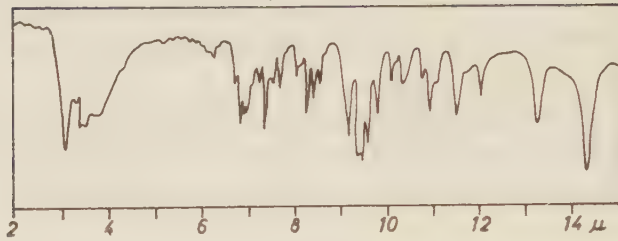
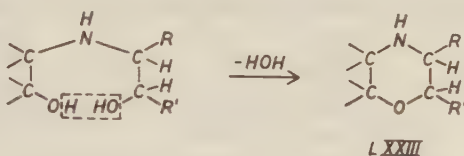


Abb. 11: IR-Spektrum des (2-Hydroxy-1.1-dimethyl-äthyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amins(LXIX), gemessen in Kaliumbromid.

V. Darstellung von Morpholinen

Von den oben beschriebenen Dialkanolaminen ausgehend, kann man durch Wasserabspaltung zu substituierten Morpholinen (LXXIII) kommen.



In der Literatur sind zahlreiche Hinweise auf Synthesen von Morpholinen aus Amino-diolen zu finden²⁹⁻³⁴. Allerdings behandelt die weitaus überwiegende Zahl dieser Arbeiten die Darstellung von N-substituierten Morpholinen. Als wasserabspaltende Mittel dienen Säuren - unter anderem Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoff- und Chlorwasserstoffsäure -, wobei die optimalen Säurekonzentrationen und die Reaktionstemperaturen sehr unterschiedlich sind. In vielen der bisher bekannten Untersuchungen erfolgte die Wasserabspaltung mit 70-80proz. Schwefelsäure bei 170°. Dabei sind die Ausbeuten an Morpholinen im allgemeinen recht niedrig.

Der Verlauf der Ätherbildung ist in erster Linie von der Natur der Hydroxylgruppen abhängig. Nur bei Vorliegen locker gebundenen Hydroxyls (z. B. Benzyl-OH) tritt schon unter milden Bedingungen Ätherbildung ein.

Mit den in den Tab. 3 und 4 beschriebenen Dialkanolaminen LXI und LXX (Seite 29 und 32) wurden Versuche zur Wasserabspaltung unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Am Beispiel des (2-Hydroxy-1-methyl-propyl)-(1-hydroxy-methyl-benzyl)-amins (LXI) sind einige in der folgenden Tab. 5 angeführt.

²⁹ L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2081 (1889).

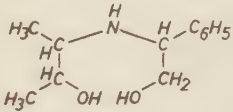
³⁰ L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 915 (1897).

³¹ L. W. Jones und G. R. Burns, J. Amer. chem. Soc. 47, 2966 (1925).

³² B. L. Hampton und C. B. Pollard, J. Amer. chem. Soc. 58, 2338 (1936).

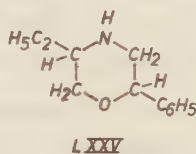
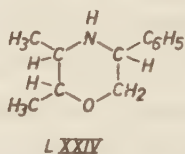
³³ L. Medard, Bull. Soc. chim. France (5) 3, 1338 (1936).

³⁴ Engl. Pat. 662 829, C. A. 46, 11250 (1952).

 L XI	Reaktionsbedingungen	Produkt
	60-proz. Schwefelsäure 2,5 Stdn. 100-130°	unverändertes Ausgangsmaterial
	48-proz. Bromwasserstoffsäure 3 Stdn. 100°	unverändertes Ausgangsmaterial
	80-proz. Schwefelsäure 3 Stdn. 160°	2,3-Dimethyl-5-phenyl- morpholin (L XXIV) Ausbeute. 20% d. Th.
	80-proz. Schwefelsäure > 180°	Verkohlung

Tab. 5: Versuche zur Morpholinsynthese

Wie aus der Tab. 5 ersichtlich ist, bildet sich bei 160° mit 80proz. Schwefelsäure aus der Verbindung LXI in 20proz. Ausbeute das 2,3-Dimethyl-5-phenylmorpholin (LXXIV), das als p-toluolsulfonsaures Salz analysiert wurde.

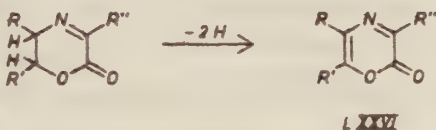


Vom (1-Hydroxymethyl-propyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXX) ausgehend, einem Aminodiol, das durch Reduktion des Amids XXXI dargestellt wurde, konnte mit 48proz. Bromwasserstoffsäure bei 130° das 3-Äthyl-6-phenylmorpholin (LXXV) in 52 % Ausbeute synthetisiert und als Hydrochlorid charakterisiert werden. Diese gute Ausbeute unter den relativ milden Bedingungen bestätigt die vorher gemachte Aussage, dass bewegliche Hydroxylgruppen - in diesem Fall ein Benzyl-OH - bei der Ätherbildung begünstigt sind.

Die beiden Morpholine LXXIV und LXXV sind stark basische Öle.

VI. Oxydation der 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) zu
1,4-Oxazinonen-(2)

Die Betrachtung der Formeln und der Kalottenmodelle der Dihydro-oxazinone liess es möglich erscheinen, in dieses Ringsystem eine zusätzliche Doppelbindung durch Dehydrierung einzuführen und damit zu 1,4-Oxazinonen-(2) (LXXVI) zu gelangen.

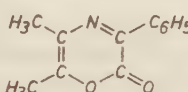
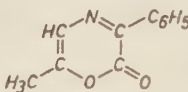
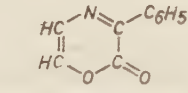


Dieser Verbindungstyp wurde unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben. Er enthält fixierte Enol- und Enamin-strukturen. Wie im folgenden gezeigt werden soll, konnten geeignete Dehydrierungsbedingungen gefunden und damit 1,4-Oxazinone-(2) dargestellt werden.

Versuche mit Quecksilberoxyd, Chromtrioxyd, Selendioxyd und Edelmetallkatalysatoren als Oxydations- bzw. Dehydrierungsmittel schlugen fehl. Das Dihydro-oxazinonsystem zeigt eine überraschende Beständigkeit gegen diese Oxadationsmittel. Vgl. Exp. Teil, Seite 66.

Die Suche nach dem 1,4-Oxazinon-(2) wurde UV-spektroskopisch durchgeführt. Eine Verbindung der Struktur LXXVI lässt ein Absorptionsmaximum zwischen 310 mμ und 360 mμ erwarten.

Bei Verwendung von Chloranil als Dehydrierungsmittel wurde das Auftreten eines Absorptionsmaximums in diesem Bereich beobachtet. Systematische Versuche führten dann zur Ausarbeitung eines Dehydrierungsverfahrens, das mit Chloranil in siedendem Xylol die in der Tabelle 7 gezeigten 1,4-Oxazinone-(2) lieferte.

 LXXVII	5,6-Dimethyl-3-phenyl- 1,4-oxazinon-(2) Schmp.: 95° Ausbeute: 15% d.Th. +	$\lambda_{\max. 1}$: 242 mμ (7900) $\lambda_{\max. 2}$: 356 mμ (11750) (gemessen in Dioxan)
 LXXVIII	6-Methyl-3-phenyl- 1,4-oxazinon-(2) Schmp.: 80° Ausbeute: 13% d.Th. +	$\lambda_{\max. 1}$: 238 mμ (8300) $\lambda_{\max. 2}$: 333 mμ (12500) (gemessen in Dioxan)
 LXXIX	3-Phenyl-1,4-oxazinon-(2) Schmp.: 52-54° Ausbeute: 1% d.Th. +	$\lambda_{\max. 1}$: 234 mμ (7000) $\lambda_{\max. 2}$: 321 mμ (11350) (gemessen in Dioxan)

Tab. 7: Dargestellte 1,4-Oxazinone-(2).

Grosse Schwierigkeiten bereitete die Isolierung und Reinigung der 1,4-Oxazinone-(2), die - allerdings mit beträchtlichen Verlusten - durch Umkristallisieren, Hochvakuum-sublimation und mehrmalige Säulenchromatographie gelang. Alle Reinigungsschritte wurden durch UV-Messungen verfolgt.

Im Fall des 3-Phenyl-1,4-oxazinons-(2) (LXXIX) konnte trotz Variation der Reaktionszeiten und Reaktionstemperaturen (6 Tage/25°, 4 Stdn./140°, 11 Stdn./140°, 50 Stdn./140°) nur etwa 1% Ausbeute erhalten werden. Da die Substanzmenge zur Analyse nicht ausreichte, ist die Verbindung LXXIX lediglich durch die analogen IR- und UV-Spektren (vgl. unten) identifiziert.

Die dargestellten 3-Phenyl-1,4-oxazinone-(2) kristallisieren in gelblichen Nadeln.

+) Vgl. Experimenteller Teil, S.66.

Ihre UV-Spektren entsprechen weitgehend den Erwartungen. Die langwelligen Absorptionsmaxima (vgl. Tab. 7, S. 38) liegen wie vorausgesagt im Bereich von 320-360 m μ .

Nimmt man die Lage des langwelligen Absorptionsmaximums der Dimethylverbindung LXXVII als Grundlage, so kann man die Werte der Verbindungen LXXVIII und LXXIX durch Subtraktion des Inkrements für jeweils eine Methylgruppe in τ - bzw. δ -Stellung (= 18)³⁵ berechnen.

Verbindung LXXVII	gef:	356 m μ (11750)	
Verbindung LXXVIII	gef:	333 m μ (12500)	ber: 338 m μ
Verbindung LXXIX	gef:	321 m μ (11350)	ber: 320 m μ

Die Übereinstimmung der berechneten mit den gefundenen Werten ist gut.

Die IR-Spektren der 3-Phenyl-1,4-oxazinone-(2) zeigen, im Vergleich zu denen ihrer Dihydro-derivate, ein starkes Ansteigen der Bande bei 6,2 μ , das auf die zusätzliche Konjugation zur N=C-C=O Gruppierung zurückgeführt werden kann.

Gleichzeitig geht die Intensität der C-H Valenzschwingungsbanden zwischen 3,25 und 3,45 μ stark zurück.

Als Beispiele sind die IR-Spektren des 5,6-Dimethyl-3-phenyl-1,4-oxazinons-(2) (LXXVII) und des zugehörigen Dihydro-oxazinons XXXVI in den Abb. 12 und 13 wiedergegeben.

Abb. 14 zeigt das Spektrum des 3-Phenyl-1,4-oxazinons-(2) (LXXIX).

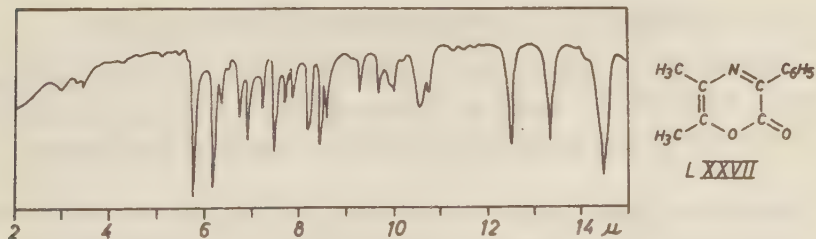


Abb. 12: IR-Spektrum des 5,6-Dimethyl-3-phenyl-1,4-oxazinons-(2) (LXXVII), gemessen in Kaliumbromid.

³⁵ L. F. Fieser und M. Fieser, Steroids, S. 19, Reinhold Publishing Corp., New York 1959.

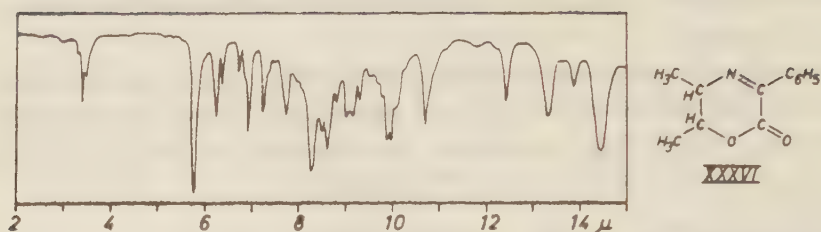


Abb. 13: IR-Spektrum des 5,6-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinons-(2) (XXXVI), als Film gemessen.

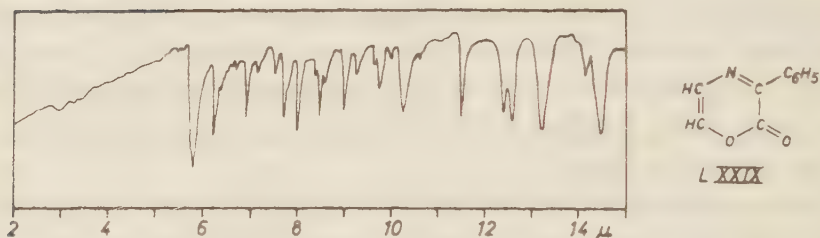
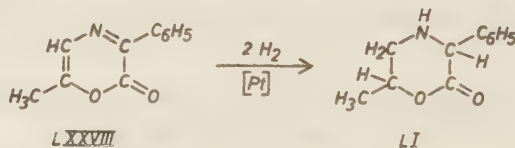


Abb. 14: IR-Spektrum des 3-Phenyl-1,4-oxazinons-(2) (LXXIX), gemessen in Kaliumbromid. (Mikropressling mit 210 γ Substanz).

Hydrierung des 6-Methyl-3-phenyl-1,4-oxazinons-(2)

Die Hydrierung des 6-Methyl-3-phenyl-1,4-oxazinons-(2) (LXXVIII) sollte zum beschriebenen 6-Methyl-3-phenyl-morpholin-(2) (LI) führen. Damit wäre die Struktur der Verbindung LXXVIII auch auf rein chemischem Weg bewiesen.



Die Hydrierung wurde mit Platinoxid in Dioxan unter den folgenden Bedingungen versucht:

80 at Wasserstoffdruck	12 Stdn.	25°
80 at Wasserstoffdruck	6 Stdn.	23°
1 at Wasserstoffdruck	36 Stdn.	20°

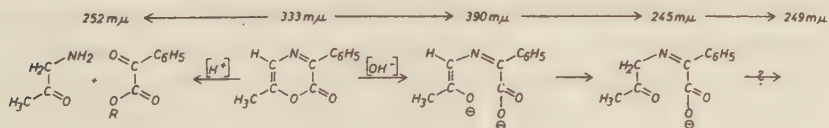
Dabei entstand jedoch stets ein Gemisch von mindestens sechs Substanzen, aus dem die Isolierung des 6-Methyl-3-phenyl-morpholons-(2) nicht gelang. Durch vergleichende Papier- und Dünnschicht-Chromatographie in drei verschiedenen Systemen konnte jedoch die Bildung des Morpholons LI wahrscheinlich gemacht werden.

Solvolyse der 3-Phenyl-1,4-oxazinone-(2)

Die 3-Phenyl-1,4-oxazinone-(2) sind trotz ihrer Enol-lactongruppierung erstaunlich beständig in Alkohol und wässrigem Alkohol. Erst nach Säurezugabe erfolgt bei Raumtemperatur eine Veränderung, wobei im Verlauf von 12 Tagen im UV-Spektrum der Chromophor des Phenyl-glyoxylsäure-äthylesters auftritt; vgl. Schema I, Seite 20.

Im alkalischen Milieu erfolgt sofort eine Reaktion. Dabei erscheint im Spektrum vorübergehend ein langwelliges Absorptionsmaximum bei 390 mμ (15600), das sich dann nach 245 mμ und später nach 249 mμ verlagert.

Diese Reaktionen dürfen wohl folgendermassen gedeutet werden:

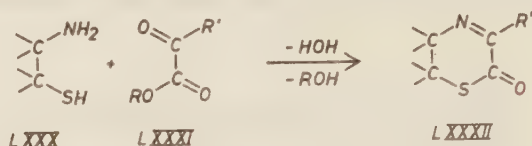


Allgemein ist das stärker konjugierte System der 1,4-Oxazinone-(2) stabiler gegen solvolytische Agentien als das der 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2).

D. Die Kondensation von 1,2-Mercapto-aminen mit
 α -Ketocarbonsäure-estern

I. Theoretische Betrachtungen

Durch Kondensation von 1,2-Mercapto-aminen (LXXX) und α -Ketocarbonsäure-estern (LXXXI) schien es möglich, den Dihydro-oxazinonen analoge 5,6-Dihydro-1,4-thiazinone-(2) (LXXXII) darzustellen.

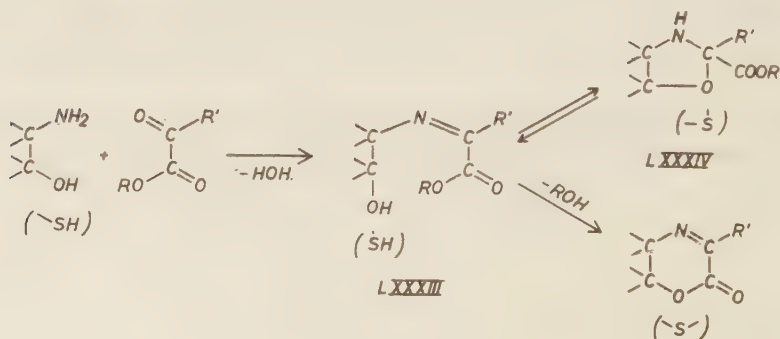


Um die Bildungsmöglichkeit und die günstigsten Synthesebedingungen abzuschätzen, wurden folgende Überlegungen angestellt:

1. Die 5,6-Dihydro-1,4-thiazinone-(2) lassen sich mit Stuart-Briegleb-Kalotten trotz der grösseren Raumbeanspruchung des Schwefelatoms spannungsfrei aufbauen.

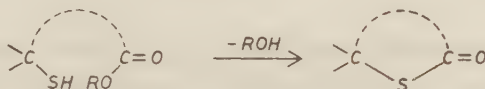
2. Den Bildungsweg kann man - ohne auf Zwischenstufen und Übergangszustände einzugehen - wie bei den Dihydro-oxazinonen diskutieren.

Dabei ist anzunehmen, dass in Analogie zur Bildung der 1,4-Benzoxazinone-(2) im Primärschritt Schiff'sche Basen (LXXXIII) entstehen³⁶ und sich dann der Lactonring schliesst.



Wenn die Lactonbildung erschwert ist, bleibt die Kondensation auf der Stufe der Schiff'schen Base LXXXIII stehen, wie auf Seite 14 gezeigt wurde. Die Schiff'schen Basen liegen im Gleichgewicht mit den Oxazolidinen (LXXXIV). Auch für Thiazolidine sind solche Gleichgewichte beschrieben^{37, 38}.

Über die Fähigkeit zur Umesterung kann man im Fall der Schwefelanaloga wenig aussagen, da aus der Literatur kaum Beispiele bekannt sind³⁹.



Der Ersatz des Estersauerstoffs durch Schwefel ist mit einer erheblichen Änderung der Elektronenverteilung verbunden, wie aus UV-spektroskopischen Befunden zu entnehmen ist⁴⁰. Die Thiol-ester sind energiereicher als normale Sauerstoffester und man spricht häufig von einer Anhydridbindung und bezeichnet sie als Acyl-merkaptane⁴¹. Der freien Hydrolysenenergie eines Sauerstoffesters von $\Delta F = 2-3$ kcal steht ein Wert für Acyl-merkaptane von $\Delta F = 8$ kcal gegenüber⁴².

Die Thio-lactonbildung zum 5,6-Dihydro-1,4-thiazinon-(2)-system könnte deshalb energetisch benachteiligt sein, im Vergleich zur Thiazolidinbildung.

³⁶ D. Hoffmann, Dissertation, München 1957.

³⁷ A. H. Cook und J. M. Heilbron, The Chemistry of Penicillin, S. 927, Princeton, New Jersey, University Press 1949.

³⁸ R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Volume V, S. 701, J. Wiley u. Sons, Inc., New York 1957.

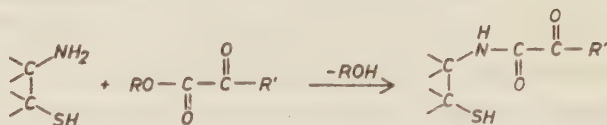
³⁹ P. A. Levene und T. Mori, J. biol. Chemistry **78**, 18, 20 (1928).

⁴⁰ B. Sjöberg, Z. physik. Chem., Abt. B **52**, 209 (1942).

⁴¹ F. Lynen, E. Reichert und L. Rueff, Liebigs Ann. Chem. **578**, 1 (1951).

⁴² Vgl. K. Decker, Die aktivierte Essigsäure, S. 92, F. Enke-Verlag, Stuttgart 1959.

3. Bei Kondensationen ohne Säurezusatz ist, ebenso wie auf Seite 5 gezeigt, eine Aminolyse der Ester unter Amidbildung zu erwarten:



Auf Grund dieser Überlegungen erschienen für die Kondensationen von α -Keto-carbonsäureestern mit β -Mercapto-aminen dieselben Reaktionsbedingungen geeignet, wie für die Darstellung der Dihydro-oxazinone. Es musste aber damit gerechnet werden, dass nicht Dihydro-thiazinone entstehen, sondern Schiff'sche Basen bzw. Thiazolidine.

II. Kondensationen von β -Merkapto-äthylamin mit α -Keto-carbonsäureestern

Entsprechend den vorhergehenden Überlegungen erfolgte die Kondensation einiger α -Ketocarbonsäureester mit β -Mercapto-äthylamin (LXXXV) in Xylol unter Eisessigzusatz bei 100°.

Da Sulfhydrylgruppen durch Luftoxydation leicht in Disulfide übergehen, wurde unter Stickstoff gearbeitet.

Als α -Ketocarbonsäure-ester wurden eingesetzt: Oxalessigester, Phenyl-glyoxylsäureester, Brenztraubensäureester; darüberhinaus wurde auch mit freier Brenztraubensäure kondensiert.

Die in der Literatur noch nicht beschriebenen Thiazolidinderivate der Tab. 8 konnten aus diesen Umsetzungen isoliert werden.

Ausgangsmaterial		Produkt
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{SH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \quad \quad \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{S}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$ <u>L XXXVI</u> 2-Carbäthoxy-2-carbäthoxy-methyl-thiazolidin Schmp.: 51° Ausbeute: 90%
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{SH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{S}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$ <u>L XXXVII</u> 2-Phenyl-2-carbäthoxy-thiazolidin Sdp. 0,3: 120° Ausbeute: 85%
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{SH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{S}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$ <u>L XXXVIII</u> 2-Methyl-2-carbäthoxy-thiazolidin Sdp. 0,4: 87° Ausbeute: 72%
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{SH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{S}-\text{COOH} \end{array}$ <u>IX C</u> 2-Methyl-2-carboxy-thiazolidin Schmp.: 179° (Z.) Ausbeute: 97%

Tab. 8: Dargestellte Thiazolidine.

Bei der Kondensation von Brenztraubensäure-äthylester mit β -Mercapto-äthylamin entstand zu 10 % die Thiazolidin-carbonsäure IXC. Das bei der Kondensation entstehende Wasser hat - bevor es abdestilliert werden konnte.- den Ester teilweise hydrolysiert. Die Verbindung IXC ist identisch (Mischschmelzpunkt, Spektrum) mit dem aus freier Brenztraubensäure und β -Mercapto-äthylamin in 98proz. Ausbeute hergestellten 2-Methyl-2-carboxy-thiazolidin (IXC).

Die dargestellten Thiazolidinderivate sind farblose, schwach riechende Öle oder Kristalle.

Das Gleichgewicht: Thiazolidin $\rightleftharpoons$ Schiff'sche Base (Seite 42) scheint bei den Verbindungen der Tab. 8 nahezu vollständig auf Seiten der Fünfringe zu liegen.



Dies geht aus folgenden Befunden hervor:

a) In den IR-Spektren der Verbindungen LXXXVI-LXXXVIII treten nur die scharfen N-H Schwingungen bei 3.04 u auf, während S-H Valenzschwingungen bei 3.84–3.92 u fehlen.⁴³

Als Beispiel ist das Spektrum des 2-Phenyl-2-carbäthoxy-thiazolidins (LXXXVII) in Abb. 15 abgebildet.

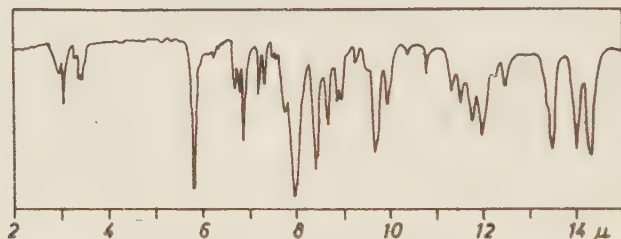


Abb. 15: IR-Spektrum des 2-Phenyl-2-carbäthoxy-thiazolidins (LXXXVII), gemessen als Film.

In allen drei Estern LXXXVI, LXXXVII, LXXXVIII liegen die scharfen und intensiven C=O Valenzschwingungsbanden zwischen 5.75 u und 5.80 u, wie bei unkonjugierten Estergruppen zu erwarten ist.

⁴³ L. J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, Methuen u. Co Ltd, London 1958, S. 351.

Wenn daneben nennenswerte Mengen der offenen Form XC im Gleichgewicht vorliegen würden, wären bei längeren Wellenlängen die C=O Valenzschwingungen der konjugierten Estergruppen zusätzlich zu erwarten.

b) Im UV-Spektrum des 2-Phenyl-2-carbäthoxy-thiozolidins (LXXXVII) werden nur die charakteristischen Absorptionsmaxima der Gruppierung $C_6H_5-C\overset{\curvearrowright}{\text{S}}$ sichtbar: $\lambda_{\text{max } 1}$: 252 mu (670), $\lambda_{\text{max } 2}$: 257 mu (650), $\lambda_{\text{max } 3}$: 263 mu (580), gemessen in äthanolischer Lösung.

c) Die dargestellten Verbindungen geben mit Nitroprussidnatrium in Bikarbonatlösung - einem sehr empfindlichen Reagens auf $-SH^{44}$ - keine Reaktion. Erst nach längerem Erwärmen tritt teilweise eine Purpurfärbung auf.

⁴⁴ Vgl. Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, Band II, Analytische Methoden, S. 576. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

E. Zusammenfassung

Durch Kondensation von 1,2-Aminoalkoholen und Phenyl-glyoxylsäureester lassen sich substituierte 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) in 40 bis 70proz. Ausbeuten darstellen. Im Falle des 1-Amino-2-hydroxy-2-methyl-pentan führt die Kondensation jedoch eindeutig zum 5-Methyl-5-propyl-2-carbäthoxy-oxazolidin. Als Nebenprodukte wurden die Phenylglyoxylsäureamide der 1,2-Aminoalkohole gefasst.

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Kondensationsprodukte werden beschrieben.

Durch Hydrierung der Dihydro-oxazinone kommt man sehr einfach zu N-unsubstituierten Morpholonen-(2), die bisher noch nicht beschrieben sind. An einem Beispiel wird deren Tendenz zur 2,5-Di-oxo-piperazin-Bildung nachgewiesen.

Die Oxydation der 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) führt zu den bisher unbekannten 1,4-Oxazinonen-(2), Verbindungen mit fixierten Enol- und Enamin-strukturen.

Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid werden die dargestellten Dihydro-oxazinone mit hohen Ausbeuten in Di-alkanol-amine umgewandelt.

Das 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin liefert bei der Reduktion mit Hydrid ein analoges Di-alkanol-amin.

An zwei Beispielen wird gezeigt, dass man aus den Di-alkanol-aminen durch Wasserabspaltung substituierte Morpholine darstellen kann.

Bei den Phenyl-glyoxylsäure-amiden der 1,2-Aminoalkohole konnte durch UV- und IR-spektroskopische Messungen festgestellt werden, dass sie im Gleichgewicht mit cyclischen Halbacetalstrukturen stehen.

Ihre Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt isomere Di-alkanol-amine, die sich nur in der Stellung eines Substituenten von den vorher genannten Di-alkanol-aminen unterscheiden.

Bei Versuchen, aus α -Keto-carbonsäureestern und β -Mercapto-äthyl-amin den Dihydro-oxazinonen analoge 5,6-Dihydro-1,4-thiazinone-(2) darzustellen, wurden vier - bisher nicht beschriebene - Thiazolidinderivate erhalten.

F. Experimenteller Teil

Die Analysen wurden in den mikro-analytischen Laboratorien von A. Bernhardt, Mühlheim, und Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach, ausgeführt.

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Den Chemischen Werken Hüls, Marl, sei für die grosszügige Überlassung der 1,2-Amino-alkohole gedankt.

I. Kondensationen der 1,2-Amino-alkohole mit Phenyl-glyoxylsäure-äthylester

1. Darstellung des Phenyl-glyoxylsäure-äthylesters (XII)

Die Synthese des Phenyl-glyoxylsäure-äthylesters erfolgt am besten aus käuflicher Mandelsäure⁴⁵.

Hierbei wird alkalisch mit Kaliumpermanganat in der Kälte oxydiert, anschließend mit Äthanol verestert und über das Bisulfit-addukt gereinigt.

Sdp. 138°/15 Torr

Sdp. 130°/10 Torr

$D_4^{17} = 1.12$

$n_D^{25} = 1.5187$

Eine sehr bequem erscheinende Darstellungsweise von T. POSNER und G. ASCHERMANN⁴⁶, die durch Einleiten von nitrosen Gasen in eine Suspension von Indigo in Äthanol direkt den Phenyl-glyoxylsäure-äthylester liefern soll, konnte trotz mehrfacher Wiederholung der Versuche nicht reproduziert werden.

2. Darstellung der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) und der Phenyl-glyoxylsäure-amide der 1,2-Amino-alkohole

Die Kondensationen werden zweckmässig in einem Kolben mit Destillieraufsatz durchgeführt.

Man löst 0.1 Mol des 1,2-Amino-alkohols in 100 ccm Xylol, säuert mit ca. 25 ccm Eisessig bis etwa pH 4 an, und gibt 80 ccm Chloroform zu, damit eine klare Lösung vorliegt. Hierzu fügt man schnell eine Lösung von 17.8 g (= 16 ccm, 0.1 Mol) Phenyl-glyoxylsäure-äthylester in 30 ccm Xylol und erhitzt 3 Stdn. am siedenden Wasserbad. Um alles Lösungsmittel abzudestillieren, wird nach etwa 1 Stde. ein schwaches Vakuum angelegt, zuletzt bis 15 Torr.

Nach Beendigung der Reaktion bleibt ein gelbes, zähes Öl zurück.

⁴⁵ Organic Synthesis, Collective Volume I, S. 242
Second Edition, New York, June 1948.

⁴⁶ T. Posner und G. Aschermann, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1931 (1920).

Zur Reinigung löst man das Öl in ca. 100 ccm Benzol und lässt einige Zeit bei 0° stehen. Eventuell entstandenes Phenyl-glyoxylsäure-amid fällt dabei aus und wird abgetrennt.

Hat man mehr als 0,2 Mol kondensiert, so empfiehlt sich die Reinigung der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) durch Destillation bei vermindertem Druck. Die Siedepunkte liegen bei 0,01 Torr zwischen 100° und 160°, wobei allerdings der nicht umgesetzte Phenyl-glyoxylsäure-äthylester mit den ersten Anteilen Dihydro-oxazinon überdestilliert und nur durch mehrmalige Fraktionierung sauber abgetrennt werden kann. Substanzverluste sind dabei unvermeidbar.

Für kleinere Mengen ist unbedingt die säulenchromatographische Reinigung vorzuziehen.

Man verwendet hierzu neutrales Aluminiumoxyd (nach Woelm), das mit 4,5 Gewichtsprozent Chloroform inaktiviert und in Benzol entlüftet und eingeschlämmt wird. Säulenlänge für 0,1 Mol etwa 25 cm. Bezogen auf die Gewichtsmenge des rohen Öls, wird die 16-18fache Gewichtsmenge an Aluminiumoxyd eingesetzt.

Diese Angaben sind genau einzuhalten. Weniger Absorbens führt zu unreinen Produkten, zu viel Aluminiumoxyd zu einem beträchtlichen Ausbeuteverlust, der an sich bei dieser Trennmethode zwischen 10 und 20 % liegt.

Die 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) lassen sich mit Benzol schnell und sehr rein eluieren. Alle Verunreinigungen bleiben auf der Säule. Der Phenyl-glyoxylsäure-äthylester wandert erst mit polareren Lösungsmitteln wie Essigester.

Zur Kontrolle der Reinigungseffekte sind IR-spektroskopische Messungen empfehlenswert. Der Phenyl-glyoxylsäure-ester hat zwei sehr charakteristische Carbonylbanden bei 5,75 u und 5,90 u. Ausserdem hat sich die Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in Benzol bewährt.

Die reinen Dihydro-oxazinone erstarren meist und lassen sich dann aus Petroläther-Benzolgemischen umkristallisieren.

Analysen, Schmelz- bzw. Siedepunkte und Ausbeuten der dargestellten Di-hydro-oxazinone:

3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXI)

Schmp. 74°	Ausbeute 42 % d. Th.
C ₁₀ H ₉ NO ₂ (175.2)	Ber: C 68.56 H 5.18 N 7.99
	Gef: C 68.61 H 5.49 N 7.83

6-Methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXII)

Schmp. 50°	Ausbeute 62 % d. Th.
C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ (189.2)	Ber: C 69.82 H 5.86 N 7.40
	Gef: C 69.87 H 6.00 N 7.41

5,6-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXIII)

Schmp. 64°	Ausbeute 67 % d. Th.
C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ (203.2)	Ber: C 70.91 H 6.45 N 6.89
	Gef: C 71.19 H 6.76 N 7.13

5,5-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXIV)

Schmp. 55°/Sdp. 105°/0,1 Torr	Ausbeute 50 % d. Th.
C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ (203.2)	Ber: C 70.91 H 6.45 N 6.89
	Gef: C 70.78 H 6.33 N 6.91

5-Äthyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXV)

Sdp. 142°/1 Torr	Ausbeute 49 % d. Th.
C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ (203.2)	Ber: C 70.91 H 6.45 N 6.89
	+ Gef: C 70.64 H 6.40 N 6.84

5-Methyl-3,6-diphenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXVII)

Schmp. 81°	Ausbeute 67 % d. Th.
C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ (265.3)	Ber: C 76.96 H 5.70 N 5.28
	Gef: C 77.15 H 5.76 N 5.36

⁺) Analyse bereits von D. Hoffmann ausgeführt. Dissertation München 1957.

Bei den nachfolgend angeführten Phenyl-glyoxylsäure-amiden der 1,2-Amino-alkohole sind die Ausbeuten nicht angegeben, da diese sehr von den Reaktionsbedingungen abhängig sind (vgl. Tab. 1, S. 7).

Nach der Synthesevorschrift für Dihydro-oxazinone auf Seite 51 entstehen die Amide in der Mehrzahl der Fälle nicht mehr. Kondensiert man dagegen Phenyl-glyoxylsäure-äthylester mit 1,2-Amino-alkoholen bei 80° in Benzol ohne Eisessig, so bilden die Phenyl-glyoxylsäure-amide die Hauptprodukte und können durch Umkristallisieren aus Benzol bzw. Vakuumdestillation (Sdp. 170°/0,01 Torr) gereinigt werden.

Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-äthylamid) (XXVIII)

Sdp. 170°/0,02 Torr

$C_{10}H_{11}NO_3$ (193,2)	Ber: C 62,16 H 5,74 N 7,25
	^{+) Gef: C 62,06 H 5,94 N 7,02}

Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-propylamid) (XXIX)

Schmp. 71°

$C_{11}H_{13}NO_3$ (207,2)	Ber: C 63,75 H 6,32 N 6,76
	Gef: C 63,83 H 6,14 N 7,02

Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-äthylamid) (XXX)

Schmp. 122°

$C_{12}H_{15}NO_3$ (221,3)	Ber: C 65,13 H 6,83 N 6,33
	Gef: C 65,27 H 6,85 N 6,22

Phenyl-glyoxylsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) (XXXI)

Schmp. 103°

$C_{12}H_{15}NO_3$ (221,3)

Die Substanz wurde von D. Hoffmann⁸ bereits analysiert.

^{+) Diese Analyse wurde in den Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, ausgeführt.}

Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-2-methyl-pentylamid) (XXXII)

Sdp. 168°/0.1 Torr

$C_{14}H_{19}NO_3$ (249.3)

Ber: C 67.45 H 7.68 N 5.62

Gef: C 67.80 H 7.69 N 5.72

3. Darstellung des 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidins (XXVI)

11.7 g (0.1 Mol) 1-Amino-2-hydroxy-2-methyl-pentan (XIX) werden in etwa 20 ccm Äthanol gelöst und mit Eisessig auf pH 6-7 gebracht (Tüpfeln auf feuchtem Indikatorpapier).

Zu dieser Lösung gibt man ein Gemisch von 16 ccm (0.1 Mol) Phenyl-glyoxylsäure-äthylester und 10 ccm Äthanol und erhitzt 3 Stdn. am siedenden Wasserbad, davon 2 Stdn. bei vermindertem Druck (bis 15 Torr), wobei Äthanol, Eisessig und Reaktionswasser abdestillieren.

Zur Entfernung von Spuren zurückgebliebenen Eisessigs, der bei der anschliessenden Destillation Anlass zu Polymerisationen gibt, setzt man dann 50 ccm Benzol zu und destilliert nochmals ab.

Man erhält das 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin (XXVI) durch Vakuumdestillation als schwach gelb gefärbtes Öl.

Sdp. 128-132°/0.1 Torr

Ausbeute 20-21 g, 90-95 % d. Th.

$C_{16}H_{23}NO_3$ (277.4)

Ber: C 69.29 H 8.36 N 5.05

Gef: C 69.70 H 8.31 N 5.10

Arbeitet man ohne Eisessig, so erhält man in 60proz. Ausbeute das Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-2-methyl-pentylamid) (XXXII). Vgl. oben.

4. Untersuchungen zur Solvolyse der Dihydro-oxazinone

Für die UV-Messungen wurde das 6-Methyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (XXII) und das 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (LXXVIII) verwendet, wobei Lösungen von etwa 20 γ/ccm bei 1 cm Schichtdicke bereitet wurden.

Gemessen wurde in 96proz. Äthanol und in Alkohol-Wasser (1:1). Saures Milieu: n/10 alkoholische Salzsäure (Alkohol; Wasser=1:1). Alkalisches Milieu: n/10 alkoholische Natronlauge (Alkohol; Wasser=1:1). Die Messungen sind in einem Beckmann Spectrophotometer, Modell DK 2, ausgeführt.

II. Hydrierungen der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2)

1. Darstellung des 3-Phenyl-morpholons-(2) (I)

1.75 g (0.01 Mol) 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXI) werden in 40 ccm wasserfreiem Dioxan bei Normaldruck und Raumtemperatur mit Pd/C hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (etwa 10 Stdn.) wird abfiltriert und bei 20° am Rotationsverdampfer eingengt.

Das 3-Phenyl-morpholon-(2) (I) kristallisiert in weissen, schuppenförmigen Blättchen mit Schmp. 86°.

Ausbeute 1.77 g, 99% d. Th.

Es lässt sich aus Benzol umkristallisieren, wobei keine Di-oxo-piperazinbildung festgestellt werden konnte.

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177.2)	Ber: C 67.78 H 6.26 N 7.91
	Gef: C 68.10 H 6.49 N 7.91

2. Darstellung des 6-Methyl-3-phenyl-morpholons-(2) (II)

1.9 g (0.01 Mol) 6-Methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXII) werden in 30 ccm wasserfreiem Dioxan bei Raumtemperatur und Normaldruck mit einem Platinoxyd-katalysator (nach Adams) hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (ca. 4 Stdn.) wird wie oben aufgearbeitet.

Das zurückbleibende Öl kristallisiert aus Benzol in der Kälte mit hohem Reinheitsgrad.

Ausbeute 1.75 g, 92% d. Th.

Das 6-Methyl-3-phenyl-morpholon-(2) (LI) lässt sich aus Benzol-Benzingemischen umkristallisieren. Schmp. 87°.

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191.2)	Ber: C 69.09 H 6.85 N 7.33
	Gef: C 69.36 H 6.93 N 7.39

Beim Erhitzen im Lösungsmittel findet allmählich eine Umwandlung des Morpholons LI in das benzolunlösliche 1,4-Bis-(2-hydroxy-propyl)-2,5-di-oxo-3,6-diphenyl-piperazin (LVII) statt, das sich durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Diäthylenglykol-monoäthyläther, Benzol und Benzin rein erhalten lässt. Schmp. 233°.

$C_{22}H_{26}N_2O_4$ (382.4)	Ber: N 7.33	Mol.-Gew. 382.4
	Gef: N 7.18	Mol.-Gew. 387

3. Darstellung des 5,6-Dimethyl-3-phenyl-morpholons-(2) (LII)

2.03 g (0.01 Mol) 5,6-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXIII) werden bei 20° und Normaldruck in 40 ccm Dioxan mit Pd/C hydriert (ca. 12 Stdn.). Nach dem Filtrieren und Einengen erhält man 1.98 g (98% d. Th.) 5,6-Dimethyl-3-phenyl-morpholon-(2) (LII) als Öl.

Zur Darstellung des kristallinen Hydrochlorids leitet man in eine Lösung des Öls in absol. Äther Chlorwasserstoff ein. Die weissen Kristalle mit Zers. - P. 196° lassen sich aus Äthanol-Essigester umkristallisieren.

$C_{12}H_{16}ClNO_2$ (241.7)	Ber: C 59.62 H 6.67 N 5.80
	Gef: C 59.66 H 6.70 N 5.94

Das 5,5-Dimethyl-3-phenyl-morpholon-(2) (LIII) und das 5-Äthyl-3-phenyl-morpholon-(2) (LIV) (vgl. S. 24) wurden in ähnlichen Hydrierungen dargestellt. Die Verbindungen konnten nicht analysiert werden, da die Reinigung der Öle wegen der geringen Menge nicht gelang und keine gut kristallisierenden Derivate gefunden wurden. Sie sind lediglich durch die analogen IR-Spektren charakterisiert.

III. Darstellung der Di-alkanol-amine

1. Reduktion der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) und
des 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidins (XXVI)
mit Lithiumaluminiumhydrid

a) (2-Hydroxy-äthyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LIX)

In einem Kolben mit Rückflusskühler und Rührvorrichtung werden unter Ausschluss von Feuchtigkeit 650 mg fein gepulvertes LiAlH₄ in 40 ccm absol. Di-äthyläther suspendiert. 1.5 g des 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinons-(2) (XXI) löst man in 40 ccm absol. Äther und tropft diese Lösung langsam im Verlauf von $\frac{1}{2}$ Stde. unter starkem Rühren zu der LiAlH₄-Suspension. Anschliessend wird noch 4 Stdn. unter Rühren am Rückfluss erhitzt und dann abgekühlt.

Zur Hydrolyse tropft man langsam insgesamt 10 ccm Wasser zu und rührt noch etwa $\frac{1}{2}$ Stde.

Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand zur Trockne gebracht, fein pulverisiert und in der Kälte mit 100 ccm Dioxan in Portionen extrahiert.

Die Dioxanlösung wird eingedampft, das Dialkanolamin LIX in heissem Benzol aufgenommen und von unlöslichen Mineralsalzen abfiltriert.

Nach dem Einengen kristallisiert das (2-Hydroxy-äthyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LIX) aus.

Sollte die Substanz ölig anfallen, so empfiehlt sich die Reinigung durch Chromatographie an Al₂O₃ (basisch, Akt. IV nach Woelm). Das Dialkanolamin LIX lässt sich aus Benzol umkristallisieren.

Schmp. 69-70°

Ausbeute 900 mg, 90% d. Th.

C₁₀H₁₅NO₂ (181.2)

Ber: C 66.27 H 8.34 N 7.73

Gef: C 66.46 H 8.37 N 7.77

b) (2-Hydroxy-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LX)

Zu einer Suspension von 0.6 g LiAlH₄ (dreifacher Überschuss) in 30 ccm absol. Äther wird eine Lösung von 1 g 6-Methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXII) in 30 ccm Äther langsam zugetropft, wobei stark gerührt wird. Nachdem alles zugegeben ist, erhitzt man 3-4 Stdn. am Rückfluss und lässt dann abkühlen.

Die Hydrolyse erfolgt unter starkem Rühren mit 2 ccm Wasser. Ein Zusatz von ca. 50 ccm Natronlauge (15proz.) löst das ausgefallene Aluminiumoxyd weitgehend.

Man extrahiert die alkalische, wässrige Emulsion mit 500 ccm Diäthyläther in Portionen. Bis zur nahezu neutralen Reaktion wird die Ätherschicht dann mehrmals mit wenig Wasser gewaschen und über Kaliumkarbonat getrocknet.

Nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung bleibt ein farbloses Öl zurück, das nach Anreiben kristallisiert.

Ausbeute 710 mg, 69% d. Th.

Das Amin LX ist wenig ätherlöslich, so dass die Ausbeute weitgehend von der Extraktion bestimmt wird.

Bei grösseren Ansätzen empfiehlt sich die Aufarbeitung wie sie beim vorhergehenden Beispiel beschrieben wurde.

Nach dem Umkristallisieren aus Benzol erhält man das (2-Hydroxy-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LX) in weissen Nadeln. Schmp. 111-112°.

$C_{11}H_{17}NO_2$ (195.3)

Ber: C 67.66 H 8.78 N 7.17

Gef: C 67.80 H 8.68 N 6.94

c) (2-Hydroxy-1-methyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXI)

Zu einer Suspension von 2 g $LiAlH_4$ (200% Überschuss) in 100 ccm absol. Äther tropft man langsam unter Rühren eine Lösung von 5 g 5.6-Dimethyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (XXIII) in 50 ccm absol. Äther. Dabei tritt leichte Erwärmung ein. Anschliessend erhitzt man 3 Stdn. am Rückfluss, hydrolysiert nach dem Abkühlen unter starkem Rühren mit 5 ccm Wasser und fügt dann noch 100 ccm 15proz. Natronlauge hinzu.

Nachdem noch $\frac{1}{2}$ Stde. gut durchgerührt wurde, wird die Ätherschicht abgetrennt und noch dreimal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit wenig Wasser gewaschen und über Kaliumkarbonat getrocknet. Nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung bleibt das (2-Hydroxy-1-methyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXI) als farbloses Öl zurück, das nach kurzer Zeit erstarrt.

Die weissen Kristalle lassen sich aus Benzol umkristallisieren.

Schmp. 88°

Ausbeute 4.5 g, 90% d. Th.

$C_{12}H_{19}NO_2$ (209.3)

Ber: C 68.86 H 9.15 N 6.69

Gef: C 68.96 H 9.18 N 6.85

d) (2-Hydroxy-1,1-dimethyl-äthyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXII)

Zu einer Suspension von 0,6 g $LiAlH_4$ (300% Überschuss) in 25 ccm absol. Äther tropft man 1 g 5,5-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXIV), das in möglichst wenig absol. Äther gelöst ist. Da das Dihydro-oxazinon schwer ätherlöslich ist, kann man es auch sehr fein zerrieben in ätherischer Suspension zutropfen, muss dann aber die Reaktionszeit beträchtlich verlängern (bis 20 Stdn.).

Im allgemeinen ist die Reduktion nach 3 Stdn. Erhitzen am Rückfluss vollständig.

Die Aufarbeitung erfolgt wie in den vorher beschriebenen Beispielen durch Hydrolyse mit 5 ccm Wasser und 10 ccm 15proz. Natronlauge und Extraktion mit insgesamt 300 ccm Äther. Die mit Magnesiumsulfat getrocknete Ätherphase liefert nach dem Abdestillieren des Äthers ein farbloses Öl, das nach einigem Stehen erstarrt.

Das (2-Hydroxy-1,1-dimethyl-äthyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXII) kristallisiert aus Benzol in weissen, verfilzten Nadeln mit Schmp. 67°.

Ausbeute 1.02 g, 99% d. Th.

$C_{12}H_{19}NO_2$ (209.3)

Ber: C 68.86 H 9.15 N 6.69

Gef: C 68.93 H 8.74 N 6.59

e) (1-Hydroxymethyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXIII)

Zu einer Suspension von 1 g $LiAlH_4$ (500% Überschuss) in 30 ccm absol. Äther tropft man langsam eine Lösung von 1.2 g 5-Äthyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXV) in 20 ccm absol. Äther.

Nach 2stdg. Erhitzen hydrolysiert man vorsichtig mit 5 ccm Wasser und fügt 5 ccm 2n Natronlauge hinzu. Es scheidet sich ein festes weisses Produkt ab, das mehrmals mit insgesamt 100 ccm Äther extrahiert wird. Nach dem Waschen der Ätherextrakte mit wenig Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat, wird

eingedampft und das (1-Hydroxymethyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXIII) als farbloses Öl erhalten.

Die Kristallisation gelingt unter Umständen erst nach chromatographischer Reinigung an Al_2O_3 (nach Woelm, bas. Akt. IV) in benzolischer Lösung.

Das Amin LXIII lässt sich durch Umkristallisieren aus Benzol weiter reinigen.

Schmp. 64°

Ausbeute 1.2 g, 97% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (209,3)

Ber: C 68.86 H 9.15 N 6.69

Gef: C 68.93 H 8.95 N 6.61

f) (2-Hydroxy-2-methyl-pentyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXIV)

10 g 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin (XXVI) löst man in 50 ccm absol. Äther und tropft diese Lösung langsam und unter starkem Rühren zu einer Suspension von 3.7 g LiAlH_4 (300%). Das Gemisch wird ca. 3 Stdn. erhitzt, danach mit insgesamt 20 ccm Wasser hydrolysiert und mit 100 ccm 15proz. Natronlauge $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt.

Nach dem Abtrennen der ätherischen Phase wird noch dreimal mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherschichten mit wenig Wasser annähernd neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach dem Abdestillieren des Äthers bleiben 9 g eines schwach gelben Öls zurück, das nach längerem Stehen erstarrt. Das (2-Hydroxy-2-methyl-pentyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXIV) lässt sich aus Petroläther in weissen Nadeln kristallisieren.

Schmp. 62°

Ausbeute 9 g, 88% d. Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (237,3)

Ber: C 70.85 H 9.77 N 5.90

Gef: C 71.03 H 9.63 N 6.22

2. Reduktion der Phenyl-glyoxylsäure-amide

a) (1-Hydroxymethyl-propyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXX)

Eine Aufschlammung von 2 g fein gepulvertem Phenyl-glyoxylsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) (XXXI) in 100 ccm absol. Äther tropft man langsam unter Rühren zu einer Suspension von 1,3 g LiAlH_4 in 40 ccm absol. Äther und erhitzt 30 Stdn. am Rückfluss.

Mit 4 ccm Wasser wird vorsichtig hydrolysiert und noch 50 ccm 15proz. Natronlauge zugegeben. Danach wird ausgeäthert, mit wenig Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Die wässrige, ausgeätherte Phase wird anschliessend noch mit 150-200 ccm n-Butanol extrahiert.

Nach dem Eindampfen des Äthers bleibt das (1-Hydroxymethyl-propyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXX) zurück, das sich aus Benzol umkristallisieren lässt.

Schmp. 115° (Nach Wiederholung der Schmelzpunktsbestimmung mit der selben Probe steigt der Wert auf 118°).

Ausbeute 1.25 g, 66% d. Th.

$C_{12}H_{19}NO_2$ (209.3)	Ber:	C 68.86	H 9.15	N 6.69
	Gef:	C 68.88	H 9.06	N 6.58

Beim Eindampfen der Butanolextrakte i. Vak. erhält man das Mandelsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) (LXXII) als weisse, kristalline Substanz. Es lässt sich aus Benzol mit wenig Methanolzusatz umkristallisieren.

Schmp. 125° Ausbeute 0.48 g, 24% d. Th.

$C_{12}H_{17}NO_3$ (223.3)	Ber:	C 64.56	H 7.68	N 6.28
	Gef:	C 64.60	H 7.45	N 6.30

b) (2-Hydroxy-1.1-dimethyl-äthyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXIX)

1 g (4.5 mMol) Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-1.1-dimethyl-äthylamid) (XXX) werden in 20 ccm absol. Dioxan gelöst und unter Rühren langsam zu einer Suspension von 1 g (26 mMol) $LiAlH_4$ in 140 ccm absol. Diäthyläther getropft. Dann erhitzt man 60 Stdn. auf Siedetemperatur.

Die Hydrolyse erfolgt mit insgesamt 40 ccm Wasser. Nach dem Abtrennen der Ätherschicht, wird noch mit 150 ccm Äther in 3 Portionen extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit sehr wenig Wasser gewaschen.

Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Äthers, bleibt das (2-Hydroxy-1.1-dimethyl-äthyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXIX) in weissen Kristallen zurück, die sich aus Benzol umkristallisieren lassen.

Schmp. 139°

Ausbeute 615 mg, 65% d. Th.

$C_{12}H_{19}NO_2$ (209.28)

Ber: C 68.86 H 9.15 N 6.69

Gef: C 69.13 H 9.18 N 6.74

Durch Extraktion des Hydrolysats mit Butanol konnte kein Mandelsäureamid, entsprechend LXXII, gefasst werden.

c) (2-Hydroxy-2-methyl-pentyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXXI)

Eine Lösung von 10.7 g Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-2-methyl-pentylamid) (XXXII) in 60 ccm absol. Tetrahydrofuran wird unter Rühren zu einer Suspension von 5 g $LiAlH_4$ (350% Überschuss) in 150 ccm Tetrahydrofuran getropft. Man erhitzt das Gemisch 50 Stdn. auf 65°.

Anschliessend erfolgt vorsichtige Hydrolyse mit etwa 50 ccm Wasser. Der unlösliche, weisse Rückstand wird abgesaugt und mit 100 ccm Tetrahydrofuran gewaschen.

Nach dem Eindampfen der Extrakte wird das zurückbleibende Öl in heissem Benzol aufgenommen, von Unlöslichem abfiltriert und wieder zur Trockne gebracht.

Das (2-Hydroxy-2-methyl-pentyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXXI) bleibt als farbloses Öl zurück.

Ausbeute 8.20 g, 80% d. Th.

Da es nicht gelang, die Verbindung LXXI zur Kristallisation zu bringen, wurde mit Chlorwasserstoff in absol. Äther das Hydrochlorid hergestellt.

Schmp. 169°

$C_{14}H_{24}ClNO_2$ (273.8)

Ber: C 61.41 H 8.84 N 5.12

Gef: C 61.38 H 8.82 N 5.38

IV. Darstellung der Morpholine

1. 2,3-Dimethyl-5-phenyl-morpholin (LXXXIV)

100 mg (2-Hydroxy-1-methyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXI) werden mit 1 ccm 80proz. Schwefelsäure ca. 3 Stdn. auf 160° erwärmt. Das Gemisch färbt sich dabei dunkel. Nach dem Erkalten wird mit 2 ccm Wasser verdünnt und mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht.

Man extrahiert die wässrige Lösung mit 50 ccm Äther, wäscht die ätherische Phase mit wenig Wasser und trocknet über Kaliumkarbonat. Nach dem Eindampfen des Äthers bleibt das 2,3-Dimethyl-5-phenyl-morpholin (LXXIV) als gelbliches Öl zurück.

Es ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in verd. Säuren.

Tosylderivat: Das in wenig Diäthyläther gelöste Öl wird mit einer gesättigten ätherischen Lösung von p-Toluolsulfonsäure geschüttelt. Nach einiger Zeit kristallisiert das p-toluolsulfonsaure Salz des 2,3-Dimethyl-5-phenyl-morpholins aus und wird mit viel Äther gewaschen.

Das Morpholinderivat kann aus einem Gemisch von Petroläther-Benzol und Methanol umkristallisiert werden.

Schmp. 213° Ausbeute 33 mg, 20% d. Th.

Die Substanz ist unlöslich in Äther, Petroläther;
leicht löslich in Wasser, Methanol, Chloroform.

$C_{19}H_{25}NO_4S$ (363.5) Ber: C 62.79 H 6.93 N 3.85 S 8.82

Gef: C 62.81 H 7.20 N 3.99 S 8.65

Das in die Reaktion eingesetzte (2-Hydroxy-1-methyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXI) liefert unter den oben beschriebenen Bedingungen mit p-Toluolsulfonsäure kein schwerlösliches Salz.

2. 3-Äthyl-6-phenyl-morpholin (LXXV)

150 mg (1-Hydroxymethyl-propyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXX) werden mit 3 ccm 48proz. Bromwasserstoffsäure 5 Stdn. auf 120-130° erhitzt. Anschliessend wird mit etwas Wasser verdünnt und mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht.

Man extrahiert mit 150 ccm Äther, wäscht die Ätherphase mit Wasser und trocknet mit Magnesiumsulfat. Nach dem Eindampfen bleibt das 3-Äthyl-6-phenyl-morpholin (LXXV) als gelbes Öl zurück.

Hydrochlorid: Beim Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff in eine absol. ätherische Lösung des Öls LXXV kristallisiert das Hydrochlorid des 3-Äthyl-6-phenyl-morpholins in säulenförmigen Kristallen aus.

Schmp. 172°

Ausbeute 86 mg, 52% d. Th.

Das Hydrochlorid ist nicht hygroskopisch.

$C_{11}H_{10}ClNO$ (227.7)

Ber: C 63.28 H 7.97 N 6.15

Gef: C 62.98 H 7.84 N 6.45

V. Darstellung der 1,4-Oxazinone-(2)

1. Erfolglose Dehydrierungsversuche

Die Dehydrierungs- bzw. Oxydationsversuche wurden am 6-Methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXII) ausgeführt.

Folgende Dehydrierungsansätze verliefen ohne Erfolg:

a) Quecksilber-II-oxyd in Benzol bei 80°.

Nach 40 Stdn. war noch keine Reduktion des roten Quecksilber-II-oxys eingetreten.

b) Chromtrioxyd in Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther.

Nach 5 Stdn. bei 70° war noch keine Reaktion feststellbar.

c) Chromtrioxyd in Tetrachlorkohlenstoff und Eisessig, 12 Stdn. bei Raumtemperatur.

Es entsteht kein 1,4-Oxazinon-(2).

d) Selendioxyd in Dioxan bei 100°, 25 Stdn.

Die geringe Bildung von elementarem Selen trat auch bei einem Kontrollversuch (Selendioxyd in Dioxan, 100°, 25 Stdn. ohne Dihydro-oxazinon XXII) ein. Das Ausgangsmaterial wurde zurückisoliert.

e) Mit Pt, sowie Pd/C wurde jeweils 3 Stdn. ohne Lösungsmittel auf 150° erhitzt. Höhere Temperaturen waren nicht anwendbar, da sich dabei das Dihydro-oxazinon - auch ohne Katalysator - zersetzt. Ab 120° war eine geringe Gasentwicklung festzustellen, aber die Entstehung eines 1,4-Oxazinons-(2) konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei den Versuchen c-e wurde nach den Reaktionen vom Dehydrierungsmittel abgetrennt und das Produkt UV-spektroskopisch untersucht. (Vgl. Allg. Teil, S. 37).

2. Synthese des 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinons-(2) (LXXVIII)

3,8 g (0,02 Mol) 6-Methyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (XXII) werden mit der äquivalenten Menge, 5 g Chloranil in 100 ccm Xylol 50 Stdn. auf Siedetemperatur erhitzt. Dabei tritt eine starke Dunkelfärbung ein. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat weitgehend eingeeengt. Nun fügt man ca. 500 ccm Petroläther (Sdp. 90-100°) zu, erhitzt kurz und filtriert die noch heisse Lösung.

Beim Eindampfen des Filtrats bleibt eine braune, kristalline Schmiere zurück, die zu etwa 55% (UV-Messungen) aus dem gewünschten 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (LXXVIII) besteht. Die Reinigung ist mit grossen Verlusten verbunden und erfolgt am besten durch Umkristallisieren aus wenig Petroläther, kombiniert mit Sublimation (70° bei 0.08 Torr) und durch mehrmalige Säulenchromatographie an Kieselgel in Benzin-Benzol;

Reihenfolge der Elution:

- | | |
|---|-------------|
| a) Nicht umgesetztes Chloranil | Schmp. 290° |
| b) 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) u. a. | |
| c) Tetrachlor-hydrochinon | Schmp. 236° |

Zur Kontrolle der Reinigungseffekte haben sich UV-spektroskopische Messungen gut bewährt; Chloranil $\lambda_{\max}$ 286 mu (12300), 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) $\lambda_{\max}$ 335 mu (11100), Tetrachlor-hydrochinon $\lambda_{\max}$ 309 mu (5200), alles gemessen in Äthanol.

Auch die Dünnschicht-chromatographie an Kieselgel in Benzol ist empfehlenswert.

Das reine 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (LXXVIII) kristallisiert in feinen, gelben Nadeln vom Schmp. 80°.

Es ist löslich in: Petroläther, Benzol, Äther, Chloroform und Alkohol

UV-Absorptionsmaxima, gemessen in Dioxan: $\lambda_{\max 1}$ 238 mu (8300)
 $\lambda_{\max 2}$ 333 mu (12500)

Ausbeute: 840 mg, 22% d. Th., an etwa 90proz. reinem Produkt
490 mg, 13% d. Th., reines Produkt

$C_{11}H_9NO_2$ (187.2) Ber: C 70.58 H 4.85 N 7.48
Gef: C 70.64 H 4.98 N 7.64

3. Darstellung des 5,6-Dimethyl-3-phenyl-1,4-oxazinons-(2) (LXXVII)

4.06 g (0.02 Mol) 5,6-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXIII) werden mit 5 g (0.02 Mol) Chloranil 50 Stdn. in 120 ccm Xylol auf Siedetemperatur erhitzt.

Nach dem Abfiltrieren der kalten Lösung und Einengen des Filtrats wird mit ca. 400 ccm Petroläther erwärmt und heiss filtriert. Anschliessend wird das Filtrat eingedampft und an entlüftetem Kieselgel in Benzol-Benzin chromatographiert (Mengenverhältnis; Rohprodukt: Kieselgel = 1:25)

Mit einem Gemisch Benzol-Benzin (3:1) lässt sich das 5,6-Dimethyl-3-phenyl-1,4-oxazinon-(2) (LXXVII) eluieren. Die weitere Reinigung kann durch Umkristallisieren aus wenig Petroläther erfolgen.

Durch Sublimation (80°/0.06 Torr) wird kein wesentlicher Reinigungseffekt erzielt.

Der Fortschritt der Reinigung kann, wie im vorhergehenden Beispiel, UV-spektroskopisch verfolgt werden.

Die schwach gelben Kristalle des 5,6-Dimethyl-3-phenyl-1,4-oxazinons-(2) (LXXVII) haben einen Schmp. von 95°.

Sie sind in fast allen organischen Lösungsmitteln löslich.

Ausbeute: 1 g, 20% d. Th. an 80proz. reinem Produkt.

600 mg, 15% d. Th. reines Produkt.

UV-Maxima, gemessen in Dioxan: $\lambda_{\max 1}$ 242 mu (7900)
 $\lambda_{\max 2}$ 356 mu (11750)

$C_{12}H_{11}NO_2$ (201.2) Ber: C 71.62 H 5.51 N 6.96 O 15.91
Gef: C 71.70 H 5.69 N 7.12 O 16.40

4. Darstellung des 3-Phenyl-1.4-oxazinons-(2) (LXXIX)

1.75 g (0.01 Mol) 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXI) wurden mit der äquivalenten Menge, 2,5 g Chloranil in 200 ccm Xylol 11 Stdn. zum Sieden erhitzt.

Nach Extraktion des eingeeengten Reaktionsgemisches mit Benzol (Geruch nach Benzaldehyd) folgte zweimalige Chromatographie an Kieselgel (Mengenverhältnisse 1:17 bzw. 1:20) in Benzol. Schliesslich konnten aus Petroläther 14,3 mg weisse Kristallnadeln isoliert werden. Schmp. 52-54°. Nach den UV- und IR-Spektren handelt es sich dabei um das 3-Phenyl-1.4-oxazinon-(2) (LXXIX).

UV-Absorptionsmaxima, gemessen in Dioxan: $\lambda_{\max 1}$ 234 mu (7000)
 $\lambda_{\max 2}$ 321 mu (11350)

Wegen der geringen Ausbeute (ca. 1% d. Th.) wurde die Verbindung nicht analysiert.

Oxydationen mit veränderten Reaktionszeiten und -temperaturen

(a; 6 Tage/25°, b; 4 Stdn./140°, c: 50 Stdn./140°) ergaben kein 3-Phenyl-1.4-oxazinon-(2) bzw. (Fall c) führten zu keiner besseren Ausbeute; vgl. S. 38.

Andersartige Reaktionsprodukte wurden nicht isoliert.

5. Hydrierung des 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinons-(2) (LXXVIII)

200 mg 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (LXXVIII) wurden in 30 ccm Dioxan mit Platinosyd (nach Adams) bei 80 at Wasserstoffdruck über 6 Stdn. bei Raumtemperatur hydriert.

Nach der Hydrierung wurde filtriert und eingeeengt. Das zurückbleibende Öl erwies sich im Chromatogramm als ein Gemisch von mindestens 6 Verbindungen. Eine Komponente war nicht umgesetztes Ausgangsmaterial LXXVIII.

Durch Vergleich mit dem 6-Methyl-3-phenyl-morpholon-(2) (LI), das stets als Referenzsubstanz mitchromatographiert wurde, konnte in drei verschiedenen Systemen dessen Bildung wahrscheinlich gemacht werden.

System I: Papier Schleicher u. Schüll 20/43 B
in Benzol bei 20°

Unterphase: Methanol-Wasser 1:1

Laufzeit 6 Stdn. RF = 0.81

Anfärbung mit Ninhydrin

System II: Papier Schleicher u. Schüll 20/43 B
in Cyclohexan: Benzol 4:1

Unterphase: Methanol:Wasser 1:1

Laufzeit 7 Stdn. RF = 0.29 (starke Schwanzbildung)

Anfärbung mit Ninhydrin

System III: Dünnschicht-chromatographie an Kieselgel
in Essigester-Benzol 1:1

RF = 0.46 (sehr scharfer Fleck)

VI. Darstellung der Thiazolidine

Die folgenden Reaktionen werden zweckmässig in einem Kolben mit Destilliervorrichtung und in Stickstoff-atmosphäre durchgeführt.

Das käufliche β -Mercapto-äthylamin (Cysteinamin) ist ein schwach riechendes, hygroskopisches Pulver.

1. Darstellung des 2-Phenyl-2-carbäthoxy-thiazolidins (LXXXVII)

7.7 g (0.1 Mol) 2-Mercapto-äthylamin (LXXXV) werden in 120 ccm Xylol und 80 ccm Chloroform gelöst. Hierzu gibt man 25 ccm Eisessig (pH der Lösung ca. 4) und 17.8 g (0.1 Mol) Phenyl-glyoxylsäure-äthylester (XII). Dann wird 3 Stdn. auf 100° erhitzt, wobei das Lösungsmittel - zuletzt am Vakuum - langsam abdestillieren soll.

Der ölige Rückstand wird in wenig Benzol gelöst, auf 0° abgekühlt und filtriert.

Nach dem Einengen des Filtrats kristallisiert das 2-Phenyl-2-carbäthoxy-thiazolidin (LXXXVII) und kann aus Benzol-Benzin-Gemischen umkristallisiert werden.

Schmp. 51°

Ausbeute 21.2 g, 90% d. Th.

$C_{12}H_{15}NO_2S$ (237.3)

Ber: C 60.73 H 6.37 N 5.90 S 13.51

Gef: C 60.60 H 6.28 N 5.93 S 14.09

2. 2-Carbäthoxy-2-carbäthoxymethyl-thiazolidin (LXXXVI)

3.85 g (0.05 Mol) β -Mercapto-äthylamin (LXXXV) werden in 100 ccm Xylol und 60 ccm Chloroform mit 15 ccm Eisessig gelöst. Hierzu gibt man 9.4 g (0.05 Mol) Oxalessigsäure-diäthylester und führt die Kondensation wie oben aus.

Der ölige Rückstand wird im Vakuum destilliert.

Das 2-Carbäthoxy-2-carbäthoxymethyl-thiazolidin (LXXXVI) ist ein farbloses Öl mit Sdp. 120°/0.3 Torr.

Ausbeute 10.5 g, 85% d. Th.

$C_{10}H_{17}NO_4S$ (247.3)

Ber: C 48.56 H 6.93 N 5.66 S 12.97

Gef: C 48.73 H 7.06 N 5.53 S 12.48

3. 2-Methyl-2-carbäthoxy-thiazolidin (LXXXVIII)

7.7 g (0.1 Mol) β -Mercapto-äthylamin (LXXXV) werden in 120 ccm Xylol und 80 ccm Chloroform mit 25 ccm Eisessig gelöst. Man fügt 11.6 g (0.1 Mol) Brenztraubensäure-äthylester hinzu; dabei tritt starke Erwärmung auf und es entsteht ein Niederschlag. Beim Erhitzen auf 100° geht nahezu alles wieder in Lösung. Im Verlauf von 3 Stdn. wird das Lösungsmittel bei 100° und erniedrigtem Druck abdestilliert.

Der ölige Rückstand wird in Benzol gelöst und von Unlöslichem abfiltriert.

Nach dem Eindampfen der benzolischen Lösung bleibt das 2-Methyl-2-carbäthoxy-thiazolidin (LXXXVIII) zurück, das durch Destillation gereinigt wird.

Sdp. 87°/0.4 Torr, farbloses Öl

Ausbeute 12.5 g, 72% d. Th.

$C_7H_{13}NO_2S$ (175.3)

Ber: C 47.97 H 7.48 N 7.99 S 18.30

Gef: C 48.31 H 7.44 N 8.08 S 18.16

Der benzolunlösliche Anteil wird aus Äthanol-Wasser 4:1 umkristallisiert und liefert weisse Kristalle vom Schmp. 179-182° (Zers.).

Ausbeute 1.5 g, 10% d. Th.

Es handelt sich um das 2-Methyl-2-carboxy-thiazolidin (IXC).

Vgl. unten.

4. 2-Methyl-2-carboxy-thiazolidin (IXC)

Ähnlich dem vorhergehenden Beispiel werden 3.85 g (0.05 Mol) β -Mercapto-äthylamin (LXXXV) in 60 ccm Xylol, 40 ccm Chloroform und 15 ccm Eisessig mit 4.4 g (0.05 Mol) Brenztraubensäure vermischt und 3 Stdn. auf 100° erhitzt.

Nachdem alles Lösungsmittel abdestilliert ist, wird der Rückstand mit Benzol erhitzt und nach dem Abkühlen abfiltriert. Zurück bleibt ein braunes Pulver, das aus Äthanol-Wasser 4:1 umkristallisiert werden kann.

Das 2-Methyl-2-carboxy-thiazolidin (IXC) hat einen Schmp. von 179-182° (Zers.).

Ausbeute 7.2 g, 97% d. Th.

C₅H₉NO₂S (147.2)

Ber: C 40.79 H 6.16 N 9.52 S 21.78

Gef: C 41.12 H 6.41 N 9.36 S 21.77

Neu-dargestellte, analysierte Verbindungen

3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXI)

6-Methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXII)

5,6-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXIII)

5,5-Dimethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) (XXIV)

5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin (XXVI)

Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-äthylamid) (XXVIII)

Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-propylamid) (XXIX)

Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-äthylamid) (XXX)

Phenyl-glyoxylsäure-(2-hydroxy-2-methyl-pentylamid) (XXXII)

3-Phenyl-morpholon-(2) (L)

6-Methyl-3-phenyl-morpholon-(2) (LI)

5,6-Dimethyl-3-phenyl-morpholon-(2) (LII)

1,4-Bis-(2-hydroxy-propyl)-2,5-di-oxo-3,6-diphenyl-piperazin (LVII)

(2-Hydroxy-äthyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LIX)

(2-Hydroxy-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LX)

(2-Hydroxy-1-methyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXI)

(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-äthyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXII)

(1-Hydroxymethyl-propyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXIII)

(2-Hydroxy-2-methyl-pentyl)-(1-hydroxymethyl-benzyl)-amin (LXIV)

(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-äthyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXIX)

(1-Hydroxymethyl-propyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXX)

(2-Hydroxy-2-methyl-pentyl)-(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-amin (LXXI)

Mandelsäure-(1-hydroxymethyl-propylamid) (LXXII)

2,3-Dimethyl-5-phenyl-morpholin (LXXIV)

3-Äthyl-6-phenyl-morpholin (LXXV)

[3-Phenyl-1,4-oxazinon-(2) (LXXVII)]

6-Methyl-3-phenyl-1,4-oxazinon-(2) (LXXVIII)

5,6-Dimethyl-3-phenyl-1,4-oxazinon-(2) (LXXIX)

2-Phenyl-2-carbäthoxy-thiazolidin (LXXXVII)

2-Carbäthoxy-2-carbäthoxymethyl-thiazolidin (LXXXVI)

2-Methyl-2-carbäthoxy-thiazolidin (LXXXVIII)

2-Methyl-2-carboxy-thiazolidin (IX C)

Lebenslauf

Am 4. November 1932 wurde ich in München als Sohn des Kaufmanns Josef Sonnenbichler geboren. Meine Mutter starb bei der Geburt.

Am 1. September 1939 kam ich in die Volksschule an der Schwindstrasse, München. Nach vier Jahren erfolgte die Aufnahme in die Gisela-Oberrealschule in München, der ich, von einer kurzen Unterbrechung durch die Kriegswirren abgesehen, bis zur 9. Klasse angehörte.

Nach dem Abitur, im Sommer 1952, begann ich an der Universität München mit dem Chemiestudium. Im 6. Semester bestand ich das Vorexamen und nach 9 Semester - im Juli 1957 - das Diplomchemiker-Hauptexamen.

Seit Oktober 1957 bin ich am Max-Planck-Institut für Biochemie, München, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Butenandt mit der Anfertigung meiner Diplom- und Doktorarbeit beschäftigt.

Im Wintersemester 58/59 begann ich medizinische Vorlesungen zu hören und stehe jetzt im 3. medizinischen Semester.

